



*...the height of Excellence...*

JP 2003-053884  
Medical Composition for Reduction of Pain or Spasms of Patients with  
Spinal Cord Injury

Translated from Japanese into English  
by Phoenix Translations Code No. 66-4872

2110-A WHITE HORSE TRAIL, AUSTIN, TX 78757 Phone: (512) 343-8389  
Toll-free: 877-452-1348, Fax: (512) 343-6721, Email: phoenixtranslations@ev1.net

Customer P. O. No.: None Given

## JAPAN PATENT OFFICE

This is to certify that the attached is a true copy of the following application as filed with this office.

Date of Application: February 28, 2003

Application No.: JP 2003-053884

Applicant(s): Pfizer Corp.  
Tohru Takasaka

Commissioner, Japan Patent Office  
Yasuo Imai

December 9, 2003

Application Proof No. JP 2003-3101940

EXPRESS MAIL NO. EU807930055US  
DOCKET NO. PC26222A

JP2003-053884

|                                       |                                                                                             |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| [Document]                            | Patent Application                                                                          |
| [Sequence No.]                        | 1033350                                                                                     |
| [Special Remarks]                     | Patent application to be subjected to the provisions of<br>Section 30(1) of the Patent Law  |
| [Date Submitted]                      | February 28, 2003                                                                           |
| [Destination]                         | The Commissioner of the Japanese Patent Office<br>Shin'ichiroh Ohta                         |
| [International Patent Classification] | A 61 K 45/00 AAH                                                                            |
| [Title of Invention]                  | Medical Composition for Reduction of Pain and Spasms of<br>Patients with Spinal Cord Injury |
| [Number of Patent Claims]             | 24                                                                                          |
| [Inventor]                            |                                                                                             |
| [Address or Location]                 | 1-3-21 Asahi-cho, Fuchu-shi, Tokyo                                                          |
| [Name]                                | Tohru Takasaka                                                                              |
| [Patent Applicant]                    |                                                                                             |
| [Identification No.]                  | 000204343                                                                                   |
| [Surname or Name]                     | Pfizer Pharmaceutical Corp.                                                                 |
| [Patent Applicant]                    |                                                                                             |
| [Address or Location]                 | 1-3-21 Asahi-cho, Fuchu-shi, Tokyo                                                          |
| [Name]                                | Tohru Takasaka                                                                              |
| [Representative]                      |                                                                                             |
| [Identification No.]                  | 100077517                                                                                   |
| [Patent Attorney]                     |                                                                                             |
| [Surname or Name]                     | Kei Ishida                                                                                  |
| [Telephone No.]                       | 03-5470-1900                                                                                |
| [Agents]                              |                                                                                             |
| [Identification No.]                  | 100092624                                                                                   |
| [Patent Attorney]                     |                                                                                             |
| [Surname or Name]                     | Jun'ichi Tsuruta                                                                            |
| [Telephone No.]                       | 03-5470-1900                                                                                |
| [Agents]                              |                                                                                             |
| [Identification No.]                  | 100108903                                                                                   |
| [Patent Attorney]                     |                                                                                             |
| [Surname or Name]                     | Kazuhiro Nakamura                                                                           |

## [Agents]

|                      |                    |
|----------------------|--------------------|
| [Identification No.] | 100082898          |
| [Patent Attorney]    |                    |
| [Surname or Name]    | Masanari Nishiyama |

## [Agents]

|                      |                  |
|----------------------|------------------|
| [Identification No.] | 100081330        |
| [Patent Attorney]    |                  |
| [Surname or Name]    | Yosoharu Higuchi |

## [Indication of Fees]

|                               |            |
|-------------------------------|------------|
| [Prepayment Registration No.] | 036135     |
| [Payment amount]              | 21,000 yen |

## [Contents Submitted]

|                    |                 |
|--------------------|-----------------|
| [Name of Document] | Specification 1 |
| [Name of Document] | Summary Sheet   |

|                  |     |
|------------------|-----|
| [Proof Required] | Yes |
|------------------|-----|

[Title of Document] Specification

[Title of Invention] Medical Composition for Reduction of Pain or Spasms of Patients with Spinal Cord Injury

[Claims of invention]

[Claim 1] A medical composition for reducing pain and spasms of patients with spinal cord injury, containing an effective amount of cGMP PDE5 inhibitor.

[Claim 2] The medical composition described in Claim 1, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor is administered orally.

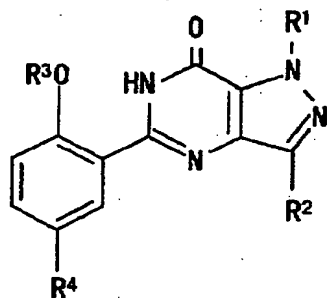
[Claim 3] The medical composition described in Claim 1 or 2, characterized by the fact that the daily dosage of the aforementioned inhibitor is in the range of 5 to 500 mg.

[Claim 4] The medical composition described in one of Claims 1 to 3, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor has  $IC_{50}$  in [sic; of] 100 nanomoles or less.

[Claim 5] The medical composition described in one of Claims 1 to 4, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor has a selectivity ratio of 100 or higher.

[Claim 6] The medical composition described in one of Claims 1 to 5, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor is a compound shown by the following general formula (I):

[Chemical formula 1]



(I)

[Wherein,

$R^1$  is H;  $C_1$ - $C_3$  alkyl,  $C_1$ - $C_3$  perfluoroalkyl, or  $C_3$ - $C_5$  cycloalkyl

$R^2$  is H;  $C_1$ - $C_6$  alkyl that may be substituted with  $C_3$ - $C_6$  cycloalkyl,  $C_1$ - $C_3$  perfluoroalkyl, or  $C_3$ - $C_6$  cycloalkyl

$R^3$  is a  $C_1$ - $C_6$  alkyl that may be substituted with a  $C_3$ - $C_6$  cycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$  perfluoroalkyl,  $C_3$ - $C_5$  cycloalkyl,  $C_3$ - $C_6$  alkenyl, or  $C_3$ - $C_6$  alkynyl

$R^4$  is a  $C_1$ - $C_4$  alkyl that may be substituted with OH,  $NR^5R^6$ , CN,  $CONR^5R^6$ , or  $CO_2R^7$ ;  $C_2$ - $C_4$  alkenyl that may be substituted with CN,  $CONR^5R^6$ , or  $CO_2R^7$ ;  $C_2$ - $C_4$  alkanoyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ; (hydroxy)  $C_2$ - $C_4$  alkyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ; ( $C_2$ - $C_3$  alkoxy)  $C_1$ - $C_2$  alkyl that may be substituted with OH or  $NR^5R^6$ ;  $CONR^5R^6$ ;  $CO_2R^7$ ; halogen;  $NR^5R^6$ ;

NHSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>; SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; or phenyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, or triazolyl, and one of them is substituted with a methyl group;

R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> each independently is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or forms a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 4-N(R<sup>11</sup>)piperazinyl, or imidazolyl group with a nitrogen atom bonded to the group, and the aforementioned groups may be substituted with either methyl or OH;

R<sup>7</sup> is either H or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl

R<sup>8</sup> is a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl that may be substituted with NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, or 4-N(R<sup>12</sup>)piperazinyl group with a nitrogen atom bonded to the groups, and the aforementioned groups may be substituted with a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, or CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

R<sup>11</sup> is H or a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl that may be substituted with phenyl (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl;

R<sup>12</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>N) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>NOC) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; CSNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; or C(NH)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; and

R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup> each independently is H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, or (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl] or a medically allowable [physiologically acceptable] salt of the same.

[Claim 7] The medical composition described in one of Claims 1 to 6, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor is sildenafil or a medically allowable salt of the same.

[Claim 8] The medical composition described in Claim 7, characterized by the fact that the daily dosage of the aforementioned inhibitor is in the range of 10 to 100 mg.

[Claim 9] Application of cGMP PDE5 inhibitor in the production of a medical composition for reducing pains and spasms in patients with spinal cord injury.

[Claim 10] Application described in Claim 9, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor is orally administered.

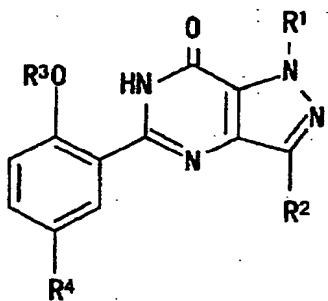
[Claim 11] Application described in Claim 9 or 10, characterized by the fact that the daily dosage of the aforementioned inhibitor is in the range of 5 to 500 mg.

[Claim 12] Application described in one of Claims 9 to 11, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor has IC<sub>50</sub> in [of] 100 nanomoles or less.

[Claim 13] Application described in one of Claims 9 to 12, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor has a selectivity ratio of 100 or higher.

[Claim 14] Application described in one of Claims 9 to 13, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor is a compound represented by general formula (I) below:

[Chemical formula 2]



(I)

[Wherein,

$R^1$  is H; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> perfluoroalkyl, or C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkyl

$R^2$  is H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl that may be substituted with C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> perfluoroalkyl, or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl

$R^3$  is a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl that may be substituted with C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> perfluoroalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl

$R^4$  is a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl that may be substituted with OH,  $NR^5R^6$ , CN,  $CONR^5R^6$ , or  $CO_2R^7$ ; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl that may be substituted with CN,  $CONR^5R^6$ , or  $CO_2R^7$ ; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkanoyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ; (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ; (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl that may be substituted with OH or  $NR^5R^6$ ;  $CONR^5R^6$ ;  $CO_2R^7$ ; halogen;  $NR^5R^6$ ;  $NHSO_2NR^5R^6$ ;  $NHSO_2R^8$ ;  $SO_2NR^9R^{10}$ ; or phenyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, or triazolyl, and one of them is substituted with a methyl group;

$R^5$  and  $R^6$  are each independently H or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or forms a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 4-N( $R^{11}$ )piperazinyl, or imidazolyl group with a nitrogen atom bonded to the group, and the aforementioned groups may be substituted with either methyl or OH;

$R^7$  is either H or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl

$R^8$  is a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ;

$R^9$  and  $R^{10}$  form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, or 4-N( $R^{12}$ )piperazinyl group with a nitrogen atom bonded to the groups, and the aforementioned groups may be substituted with a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy,  $NR^{13}R^{14}$ , or  $CONR^{13}R^{14}$ ;

$R^{11}$  is H or a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl that may be substituted with a phenyl (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkanyl

$R^{12}$  is H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, ( $R^{13}R^{14}N$ ) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, ( $R^{13}R^{14}NOC$ ) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,  $CONR^{13}R^{14}$ ;  $CSNR^{13}R^{14}$ ; or  $C(NH)NR^{13}R^{14}$ ; and

$R^{13}$  and  $R^{14}$  each independently is H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, or (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl] or a medically allowable salt of the same.

[Claim 15] Application described in one of Claims 9 to 13, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor is sildenafil or a medically allowable salt of the same.

[Claim 16] Application described in Claim 15, characterized by the fact that the daily dosage of the aforementioned inhibitor is in the range of 10 to 100 mg.

[Claim 17] A method for reducing pain and spasms of patients with spinal cord injury in which an effective amount of cGMP PDE5 inhibitor is administered to the aforementioned patients for reducing pain and spasms.

[Claim 18] The method described in Claim 17, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor is orally administered.

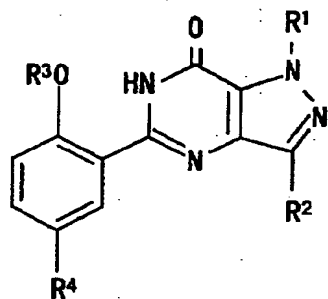
[Claim 19] The method described in Claim 17, characterized by the fact that the daily dose of the aforementioned inhibitor is in the range of 5 to 500 mg.

[Claim 20] The method described in Claim 17, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor has  $IC_{50}$  in [of] 100 nanomoles or less.

[Claim 21] The method described in Claim 17, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor has a selectivity ratio of 100 or higher.

[Claim 22] The method described in Claim 17, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor is a compound represented by general formula (I) below:

[Chemical formula 3]



(I)

[Wherein,

$R^1$  is H;  $C_1$ - $C_3$  alkyl,  $C_1$ - $C_3$  perfluoroalkyl, or  $C_3$ - $C_5$  cycloalkyl

$R^2$  is H;  $C_1$ - $C_6$  alkyl that may be substituted with a  $C_3$ - $C_6$  cycloalkyl,  $C_1$ - $C_3$  perfluoroalkyl, or  $C_3$ - $C_6$  cycloalkyl

$R^3$  is  $C_1$ - $C_6$  alkyl that may be substituted with a  $C_3$ - $C_6$  cycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$  perfluoroalkyl,  $C_3$ - $C_5$  cycloalkyl,  $C_3$ - $C_6$  alkenyl, or  $C_3$ - $C_6$  alkynyl

$R^4$  is a  $C_1$ - $C_4$  alkyl that may be substituted with OH,  $NR^5R^6$ , CN,  $CONR^5R^6$ , or  $CO_2R^7$ ;  $C_2$ - $C_4$  alkenyl that may be substituted with CN,  $CONR^5R^6$ , or  $CO_2R^7$ ;  $C_2$ - $C_4$  alkanoyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ; (hydroxy)  $C_2$ - $C_4$  alkyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ; ( $C_2$ - $C_3$  alkoxy)  $C_1$ - $C_2$  alkyl that may be substituted with OH or  $NR^5R^6$ ;  $CONR^5R^6$ ;  $CO_2R^7$ ; halogen;  $NR^5R^6$ ;  $NHSO_2NR^5R^6$ ;  $NHSO_2R^8$ ;  $SO_2NR^9R^{10}$ ; or phenyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, or triazolyl, and one of them is substituted with a methyl group;



$R^5$  and  $R^6$  each independently is H or a  $C_1$ - $C_4$  alkyl or forms a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 4- $N(R^{11})$ piperazinyl, or imidazolyl group with a nitrogen atom bonded to the group, and the aforementioned groups may be substituted with either methyl or OH;

$R^7$  is either H or a  $C_1$ - $C_4$  alkyl

$R^8$  is a  $C_1$ - $C_3$  alkyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ;

$R^9$  and  $R^{10}$  form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, or 4- $N(R^{12})$ piperazinyl group with a nitrogen atom bonded to the groups, and the aforementioned groups may be substituted with a  $C_1$ - $C_4$  alkyl,  $C_1$ - $C_3$  alkoxy,  $NR^{13}R^{14}$ , or  $CONR^{13}R^{14}$ ;

$R^{11}$  is H or a  $C_1$ - $C_3$  alkyl that may be substituted with phenyl (hydroxy)  $C_2$ - $C_3$  alkyl or  $C_1$ - $C_4$  alkyl

$R^{12}$  is H;  $C_1$ - $C_6$  alkyl, ( $C_1$ - $C_3$  alkoxy)  $C_2$ - $C_6$  alkyl, (hydroxy)  $C_2$ - $C_6$  alkyl, ( $R^{13}R^{14}N$ )  $C_2$ - $C_6$  alkyl, ( $R^{13}R^{14}NOC$ )  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $CONR^{13}R^{14}$ ;  $CSNR^{13}R^{14}$ ; or  $C(NH)NR^{13}R^{14}$ ; and

$R^{13}$  and  $R^{14}$  each independently is H;  $C_1$ - $C_4$  alkyl, ( $C_1$ - $C_3$  alkoxy)  $C_2$ - $C_4$  alkyl, or (hydroxy)  $C_2$ - $C_4$  alkyl] or a medically allowable salt of the same.

[Claim 23] The method described in Claim 17, characterized by the fact that the aforementioned inhibitor is sildenafil or a medically allowable salt of the same.

[Claim 24] The method described in Claim 23, characterized by the fact that the daily dosage of the aforementioned inhibitor is in the range of 10 to 100 mg.

[Detailed description of the invention]

[0001]

[Technical field of the invention]

The present invention pertains to a method for reducing pain and spasms of patients which includes administering a cGMP PDE5 inhibitor (cyclic guanosine monophosphate phosphodiesterase 5 type of enzyme) to patients with spinal cord injuries, to a medical composition for reducing pain and spasms of patients with spinal cord injury that includes an effective amount of the above-mentioned inhibitor, and to an application of the above-mentioned inhibitor in the production of the above-mentioned medical composition.

[0002]

[Prior art]

It is described that the cGMP PDE5 inhibitor is effective for the treatment of male impotence = male erectile dysfunction (MED) in WO94/28902 (see patent reference 1 for further information). Based on the aforementioned knowledge, a product known by the common name of sildenafil citrate, known by the chemical name 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxy-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-5-yl)-4-ethoxy phenyl] sulfonyl-4-methyl piperazine monocitrate, and known by the product name Viagra (trade name), was developed and resulted in a remarkable treatment agent for MED.

[0003]

Spinal cord injuries are injuries of the spine and spinal cord and are classified as open injuries (caused by a stab wound, gunshot wound, etc.) and closed injuries based on natural causes, but in many cases are classified under the latter. In general, the spine is injured by forces associated with fracture or dislocation of the spine, in many cases, and injuries do occur based on excessive bending and excessive stretching. A high proportion [of injuries] are concentrated in the neck-chest area and chest-hip area. Historically, they have been classified as spinal cord concussion and contusion wounds, laceration wounds, and spinal cord hematoma as in the case of external injuries to the head (quoted from *The New Medical Dictionary*, Medical-Dental Publication Co.).

[0004]

Contusion wounds are structural injuries to the spinal cord. A complete hardening of the membrane and separation of the spinal cord is a primary maximum level injury, but in many cases separation of the hardened membrane is absent and, based on the secondary injuries after bleeding or hyposarca, they exhibit motion-sense paralysis, bladder-rectum problems, and autonomic nervous system problems below the more serious level (quoted from *The New Medical Dictionary*, Medical-Dental Publication Co.).

[0005]

In general, pain or spasms of patients with spinal cord injuries increase in cold weather and on days with low pressure, and the pain is excessive and hard to bear.

[0006]

Japanese Kokai Patent Application No. 2001-122803 states that the cGMP PDE5-inhibitor-containing sildenafil is effective for the treatment of neuropathy, in particular, diabetic neuropathy (see patent reference 2 for further information).

[0007]

N.K. Jain et al., *Brain Research* 909 (2001) pp. 170-178 states that sildenafil generates an anti-disturbance acceptor<sup>1</sup> or peripheral disturbance acceptor, and that the pain-free effect is possibly enhanced by nitroprusside sodium and L-arginine through the activated NO-cGMP route (see non-patent reference 1 for further information).

[0008]

R. Asomoza-Espinosa et al., *European Journal of Pharmacology* 418 (2001) 195-200, states that sildenafil initiates anti-disturbance acceptor activity and increases the anti-disturbance acceptor activity of dichlorphenac [or diclofenac] through the inhibition of cGMP decomposition (see non-patent reference 2 for further information).

[0009]

---

<sup>1</sup> [Unconfirmed translation]

T. Mixcoatl-Zecuatl et al., European Journal of Pharmacology 400 (2000) 81-87, states that sildenafil significantly increases the morphine derivative anti-disturbance acceptor and that the anti-disturbance acceptor generated by morphine causes inhibition of cGMP decomposition (see non-patent reference 3 for further information).

[Patent reference 1]

WO94/28902

[Patent reference 2]

Japanese Kokai Patent Application No. 2001-122803

[Non-patent reference 1]

N.K. Jain et al., Brain Research 909 (2001) 170-178

[Non-patent reference 2]

R. Asomoza-Espinosa et al., European Journal of Pharmacology 418 (2001) 195-200

[Non-patent reference 3]

T. Mixcoatl-Zecuatl et al., European Journal of Pharmacology 4400 (200) 81-87

[Problems to be solved by the invention]

Surprisingly, a reduction in pain or spasms was observed when sildenafil citrate, used for the treatment of impotence, was administered to patients with spinal cord injury for the purpose of improvement of sexual function problems. It seems that pain or spasms of patients with spinal cord injury increase(s) in cold weather and on days with low pressure, and the pain is excessive and hard to bear.

[0011]

Reduction of pain was not possible when other pain killers such as Loxonin and Voltaren [transliterations] were used for the purpose of reducing of the above-mentioned pain, but the above-mentioned pain or spasms was/were reduced significantly when sildenafil citrate was administered; the result was totally unexpected and the effect achieved was significant.

[0012]

Based on the above-mentioned background, it is essential to provide a new type of pain and spasm-reducing drug for the reduction of pain and spasms of patients with spinal cord injury.

[0013]

Sildenafil citrate is a cGMP PDE5 inhibitor and the initial pharmacological effect of the substance is an expansion of the blood vessels.

It is not our desire to restrict the theory but it is hypothesized that shrinkage of the end blood vessels and blood circulation problems due to spinal cord injury are conceivable as a cause of pain and spasms in patients with spinal cord injury. Therefore, it appears that the above-mentioned pain or spasms is/are reduced as a result a of reduction in the blood flow problems in the end blood vessels based on the blood vessel expansion effect and other pharmacological effects of sildenafil

citrate. However, the mechanism of the above-mentioned effect of reduction of pain and spasms by the medical composition of concern in the present invention is not well understood.

[0014]

[Means to solve the problems]

In the first embodiment of the present invention, a medical composition for reducing pain or spasms of patients with spinal cord injury and containing an effective amount of cGMP PDE5 inhibitor is produced.

The aforementioned inhibitor can be orally administered.

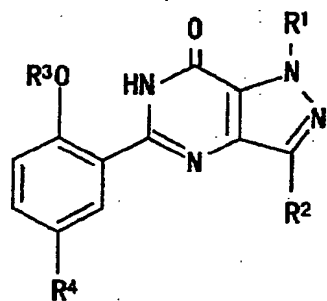
[0015]

The daily dosage of the aforementioned inhibitor is in the range of 5 to 500 mg, the aforementioned inhibitor has  $IC_{50}$  in [of] 100 nanomoles or less, and furthermore, the inhibitor has a selectivity ratio of 100 or higher.

[0016]

The aforementioned inhibitor is a compound represented by the following general formula (I):

[Chemical formula 4]



(I)

[Wherein,

$R^1$  is H; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> perfluoroalkyl; or C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkyl;

$R^2$  is H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl that may be substituted with a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> perfluoroalkyl; or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl;

$R^3$  is a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl that may be substituted with a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> perfluoroalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkyl; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl; or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl;

$R^4$  is a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl that may be substituted with OH,  $NR^5R^6$ , CN,  $CONR^5R^6$ , or  $CO_2R^7$ ; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl that may be substituted with CN,  $CONR^5R^6$ , or  $CO_2R^7$ ; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkanoyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ; (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ; (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl that may be substituted with OH or  $NR^5R^6$ ;  $CONR^5R^6$ ;  $CO_2R^7$ ; halo;  $NR^5R^5$ ;  $NHSO_2NR^5R^6$ ;  $NHSO_2R^8$ ;  $SO_2NR^9R^{10}$ ; or phenyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, or triazolyl, and one of them is substituted with a methyl group;

$R^5$  and  $R^6$  are each independently H or a  $C_1$ - $C_4$  alkyl or forms a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 4- $N(R^{11})$ piperazinyl, or imidazolyl group with a nitrogen atom bonded to the group, and the aforementioned groups may be substituted with either methyl or OH;

$R^7$  is either H or a  $C_1$ - $C_4$  alkyl;

$R^8$  is a  $C_1$ - $C_3$  alkyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ;

$R^9$  and  $R^{10}$  form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, or 4- $N(R^{12})$ piperazinyl group with a nitrogen atom bonded to the groups, and the aforementioned groups may be substituted with a  $C_1$ - $C_4$  alkyl,  $C_1$ - $C_3$  alkoxy,  $NR^{13}R^{14}$ , or  $CONR^{13}R^{14}$ ;

$R^{11}$  is H or a  $C_1$ - $C_3$  alkyl that may be substituted with phenyl; (hydroxy)  $C_2$ - $C_3$  alkyl; or  $C_1$ - $C_4$  alkanoyl;

$R^{12}$  is H;  $C_1$ - $C_6$  alkyl; ( $C_1$ - $C_3$  alkoxy)  $C_2$ - $C_6$  alkyl; (hydroxy)  $C_2$ - $C_6$  alkyl; ( $R^{13}R^{14}N$ )  $C_2$ - $C_6$  alkyl; ( $R^{13}R^{14}NOC$ )  $C_1$ - $C_6$  alkyl;  $CONR^{13}R^{14}$ ;  $CSNR^{13}R^{14}$ ; or  $C(NH)NR^{13}R^{14}$ ; and

$R^{13}$  and  $R^{14}$  each independently is H;  $C_1$ - $C_4$  alkyl; ( $C_1$ - $C_3$  alkoxy)  $C_2$ - $C_4$  alkyl; or (hydroxy)  $C_2$ - $C_4$  alkyl] or a medically allowable salt of the same.

[0017]

Furthermore, the aforementioned inhibitor is sildenafil or a medically allowable salt of the same, and the daily dosage is in the range of 10 to 100 mg.

[0018]

In a different embodiment of the present invention, use of the cGMP PDE5 inhibitor in the production of a drug for reducing pain or spasms of patients with spinal cord injury is offered.

The aforementioned inhibitor can be orally administered.

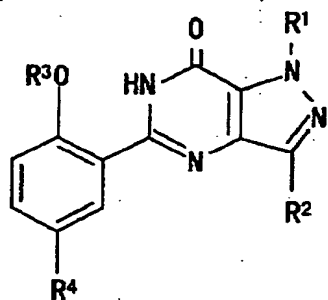
[0019]

The daily dosage of the aforementioned inhibitor is in the range of 5 to 500 mg, and the aforementioned inhibitor has  $IC_{50}$  in [of] 100 nanomoles or less; furthermore, the inhibitor has a selectivity ratio of 100 or higher.

[0020]

The aforementioned inhibitor is a compound shown by the following general formula (I):

[Chemical formula 5]



(I)

[Wherein,

$R^1$  is H; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> perfluoroalkyl, or C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkyl

$R^2$  is H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl that may be substituted with C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> perfluoroalkyl, or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl

$R^3$  is a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl that may be substituted with a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> perfluoroalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl

$R^4$  is a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl that may be substituted with OH,  $NR^5R^6$ , CN,  $CONR^5R^6$ , or  $CO_2R^7$ ; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl that may be substituted with CN,  $CONR^5R^6$ , or  $CO_2R^7$ ; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkanoyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ; (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ; (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl that may be substituted with OH or  $NR^5R^6$ ;  $CONR^5R^6$ ;  $CO_2R^7$ ; halogen;  $NR^5R^6$ ;  $NHSO_2NR^5R^6$ ;  $NHSO_2R^8$ ;  $SO_2NR^9R^{10}$ ; or phenyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, or triazolyl, and one of them is substituted with a methyl group;

$R^5$  and  $R^6$  are each independently H or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or forms a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 4-N( $R^{11}$ )piperazinyl, or imidazolyl group with a nitrogen atom bonded to the group, and the aforementioned groups may be substituted with either methyl or OH;

$R^7$  is either H or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl

$R^8$  is a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl that may be substituted with  $NR^5R^6$ ;

$R^9$  and  $R^{10}$  form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, or 4-N( $R^{12}$ )piperazinyl group with a nitrogen atom bonded to the groups, and the aforementioned groups may be substituted with a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy,  $NR^{13}R^{14}$ , or  $CONR^{13}R^{14}$ ;

$R^{11}$  is H; or C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl that may be substituted with a phenyl (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkanyl

$R^{12}$  is H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, ( $R^{13}R^{14}N$ ) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, ( $R^{13}R^{14}NOC$ ) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,  $CONR^{13}R^{14}$ ;  $CSNR^{13}R^{14}$ ; or  $C(NH)NR^{13}R^{14}$ ; and

$R^{13}$  and  $R^{14}$  each independently is H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, or (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl] or a medically allowable salt of the same.

[0021]

Furthermore, the aforementioned inhibitor is a sildenafil or a medically allowable salt of the same, and the daily dosage is in the range of 10 to 100 mg.

[0022]

In a different embodiment of the present invention, it is a method for reducing pain or spasms of patients with spinal cord injury; a method to administer an effective amount of cGMP PDE5 inhibitor for the aforementioned patients is offered.

The aforementioned inhibitor can be administered orally.

[0023]

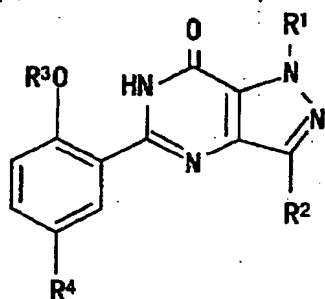
The daily dosage of the aforementioned inhibitor is in the range of 5 to 500 mg, and the

aforementioned inhibitor has  $IC_{50}$  in [of] 100 nanomoles or less; furthermore, the inhibitor has a selectivity ratio of 100 or higher.

[0024]

The aforementioned inhibitor is a compound shown by the following general formula (I):

[Chemical formula 6]



(I)

[Wherein,

R<sup>1</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> perfluoroalkyl, or C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkyl

R<sup>2</sup> is H or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl that may be substituted with C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> perfluoroalkyl, or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl

R<sup>3</sup> is a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl that may be substituted with a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> perfluoroalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl

R<sup>4</sup> is a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl that may be substituted with OH, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CN, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, or CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl that may be substituted with CN, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, or CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkanoyl that may be substituted with NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl that may be substituted with NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl that may be substituted with OH or NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; halogen; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NHSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>; SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; or phenyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, or triazolyl, and one of them is substituted with a methyl group;

R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> each independently is H or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or forms a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 4-N(R<sup>11</sup>)piperazinyl, or imidazolyl group with a nitrogen atom bonded to the group, and the aforementioned groups may be substituted with either methyl or OH;

R<sup>7</sup> is either H or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl

R<sup>8</sup> is a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl that may be substituted with NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, or 4-N(R<sup>12</sup>)piperazinyl group with a nitrogen atom bonded to the groups, and the aforementioned groups may be substituted with a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, or CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

R<sup>11</sup> is H or a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl that may be substituted with a phenyl (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkanyl

R<sup>12</sup> is H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (hydroxy) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>N) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

alkyl, ( $R^{13}R^{14}NOC$ )  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $CONR^{13}R^{14}$ ;  $CSNR^{13}R^{14}$ ; or  $C(NH)NR^{13}R^{14}$ ; and

$R^{13}$  and  $R^{14}$  each independently is H;  $C_1$ - $C_4$  alkyl, ( $C_1$ - $C_3$  alkoxy)  $C_2$ - $C_4$  alkyl, or (hydroxy)  $C_2$ - $C_4$  alkyl] or a medically allowable salt of the same.

[0025]

Furthermore, the aforementioned inhibitor is a sildenafil or a medically allowable salt of the same, and the daily dosage is in the range of 10 to 100 mg.

[0026]

The cGMP PDE5 inhibitor suitable to be used in the present invention includes those listed below:

Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one disclosed in EP-A-0463756; pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one disclosed in EP-A-0526004; pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one disclosed in World Patent Kokai Application No. WO93/06104; isomer pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-7-one disclosed in World Patent Kokai Application No. WO93/07149; quinazoline-4-one disclosed in World Patent Kokai Application No. WO93/12095; pyrido[3,2-d]pyrimidine-4-one disclosed in World Patent Kokai Application No. WO94/05661; pyrine-6-one disclosed in World Patent Kokai Application No. WO94/00453; pyrazolo [4,3-d] pyrimidine- 7-one disclosed in World Patent Kokai Application No. WO98/49166, pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one disclosed in World Patent Kokai Application No. WO99/54333; pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-4-one disclosed in EP-A-0995751; pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one disclosed in World Patent Kokai Application No. WO00/24745; pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-4-one disclosed in EP-A-0995750; hexahydropiradino[2',1':6,1]pyrido[3,4-d]indole-1,4-dione disclosed in World Patent Kokai Application No. WO95/19978; imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine-one disclosed in EP-A-1092719 and World Patent Kokai Application No. WO99/24433; and bicyclic compound disclosed in World Patent Kokai Application No. WO93/07124.

[0027]

Examples of a suitable PDE5 inhibitors used in the present invention further include those listed below:

Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one disclosed in World Patent Kokai Application No. WO01/27112; pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one disclosed in World Patent Kokai Application No. WO01/27113; a compound disclosed in EP-A-1092718 and a compound disclosed in EP-A-102719; a tricyclic compound disclosed in EP-A-1241170; alkyl sulfone compound disclosed in World Patent Kokai Application No. WO02/074774; a compound disclosed in World Patent Kokai Application No. WO02/072586; a compound disclosed in World Patent Kokai Application No. WO02/079203; and a compound disclosed in World Patent Kokai Application No. WO02/074312.

[0028]

The desirable V[sic; 5] types of phosphodiesterase inhibitor used in the present invention



include those listed below:

[0029]

5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinyl-sulfonyl) phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one (sildenafil) also known as 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-5-yl)-4-ethoxy phenyl] sulfonyl]-4-methyl piperazine (see EP-A-0463756 for reference);

[0030]

5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetyl phenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one (see EP-A-0526004 for reference);

[0031]

3-ethyl-5-[5-(4-ethyl piperazine-1-yl-sulfonyl)-2-n-propoxy phenyl]-2-(pyridine-2-yl) methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one (see WO98/49166 for reference);

[0032]

3-ethyl-5-[5-(4-ethyl piperazine-1-yl-sulfonyl)-2-(2-methoxy ethoxy) pyridine-3-yl]-2-(pyridine-2-yl) methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one (see WO99/54333 for reference);

[0033]

(+)-3-ethyl-5-[5-(4-ethyl piperazine-1-yl-sulfonyl)-2-(2-methoxy-1(R)-methyl ethoxy)pyridine-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one also known as 3-ethyl-5-{5-[4-ethyl piperazine-1-yl-sulfonyl]-2-([(1R)-2-methoxy-1-methyl ethyl] oxy)pyridine-3-yl}-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one also known as 1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl-7-oxo-2H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidine-5-yl]-3-pyridyl sulfonyl}-4-ethyl piperazine (see WO99/54333 for reference);

[0034]

5-[2-ethoxy-5-(4-ethyl piperazine-1-yl-sulfonyl)pyridine-3-yl]-3-ethyl-2-(2-methoxy ethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one (see WO01/27113, application example 8 for reference);

[0035]

5-[2-iso-butoxy-5-(4-ethyl piperazine-1-yl-sulfonyl)pyridine-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methyl piperazine-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one (see WO01/27113, application example 15 for reference);

[0036]

5-[2-ethoxy-5-(4-ethyl piperazine-1-yl-sulfonyl)pyridine-3-yl]-3-ethyl-2-phenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one (see WO01/27113, application example 66 for reference);

[0037]

5-(5-acetyl-2-propyl-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-acetyldinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one (see WO01/27112, application example 124 for reference);

[0038]

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-acetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one (see WO01/27112, application example 132 for reference);

[0039]

(6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylene dioxy phenyl)pyradino[2', 1': 6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (tadalafil, IC-351, Cialis (trade name)), namely, the compound described in Application examples 78 and 95, and of World Kokai Patent Application [sic] and Application examples 1, 3, 7, and 8;

[0040]

2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazine-1-yl-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f] [1,2,4]triazine-4-one (varidenafil) also known as 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propyl imidazo[5,1-f]azo-triazine-2-yl)-4-ethoxy phenyl] sulfonyl]-4-ethyl piperazine, namely, the compound described in Application examples 20, 19, 337 and 336 of World Kokai Patent Application No. WO99/24433.

[0041]

The compound (EISAI) described in Application example 11 of World Kokai Patent Application No. WO93/07124;

[0042]

Compound 3 and compound 14 described in Rotella D.P, J. Med. Chem., 2000, 43, 1257;

[0043]

4-(4-chlorobenzyl)amino-6,7,8-trimethoxy quinoxaline; and  
7,8-dihydro-8-oxo-6-[2-propoxy phenyl]-1H-imidazo[4,5-g]quinoline, and 1-[3-[1-[(4-fluorophenyl)methyl]-7,8-dihydro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazoline-6-yl]-4-propoxy phenyl] carboxy amide.

[0044]

Different type of cGMP PDE5 inhibitor used effectively in the present invention includes those listed below:

4-bromo-5-(pyridyl methyl amino)-6-[3-(4-chlorophenyl)-propoxy]-3(2H)pyridadinone; 1-[4-[(1,3-benzo dioxol-5-yl methyl)amino]-6-chloro-2-quinoxolynyl]-4-piperidine-carboxylic acid monosodium salts (+)-cis-5,6a,7,9,9a-hexahydro-2-[4-(trifluoro methyl)-phenyl methyl- 5-methyl-cyclopento-4,5]imidazo[2,1-b]purine-4-(3H)on; furazlocillin; cis-2-hexyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahydrocyclopento[4,5]-imidazo[2,1-b]purine-4-on; 3-acetyl-1-(2-cyclobenzyl)-2-propyl indole-6-carboxylate; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propyl indole-6-carboxylate; 4-bromo-5-(3-pyridyl methyl amino)-6-(3-(4-chlorophenyl)propoxy)-3-(2H)piridadinone; 1-methyl-5-

(5-morpholino acetyl-2-n-propoxy phenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidine-7-one; and 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-yl methyl) amino]-6-chloro-2-quinazolinyl]-4-piperidine carboxylic acid monosodium salts; Pharmaprojects No. 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No. 5051 (Bayer); Pharmaprojects No. 5064 (Kyowa Hakko; see WO96/26940 for reference); Pharmaprojects No. 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 and E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer); FR229934 and FR226807 (Fujisawa); and Sch-51866.

[0045]

Patent references and contents of published patent applications described above, in particular, the general formulas and example compounds listed, are used as references in the present specification.

[0046]

The compatibility of each cGMP PDE5 inhibitor can be easily determined as an evaluation is performed for the effect and selectivity according to the method described in references, and a further evaluation is done for toxicity, absorption, metabolism, drug form, etc., according to the standard formulation process.

[0047]

Preferably, the cGMP PDE5 inhibitor has  $IC_{50}$  in [of] 100 nanomoles or less, preferably 50 nanomoles or less, and especially 10 nanomoles or less.

[0048]

The  $IC_{50}$  value of the cGMP PDE5 inhibitor can be measured according to an established method described in the references, for example, methods such as those described in EP0463756-B1 and EP0526004-A1.

[0049]

It is desirable when the cGMP PDE5 inhibitor used in the present invention has selectivity for the PDE5 enzyme. It is desirable when the value is 100 or above. It is more desirable when the selectivity ratio of PDE5 and PDE3 is 300 or higher. It is especially desirable when the selectivity ratio of PDE3 and PDE4 is 100 or higher, preferably 300 or higher.

[0050]

The selectivity ratio can be easily determined by those skilled in the art. The  $IC_{50}$  value with respect to PDE3 and PDE4 can be measured according to established methods described in the references. See S.A. Ballard et al., Journal of Urology, 1998, Vol. 559, pages 2164-2171 for reference.

[0051]

Surprisingly, the cGMP PDE5 inhibitor, for example, sildenafil, can be used for reducing pain and spasms of patients with spinal cord injury when orally administered.

[0052]

It is possible to administer the cGMP PDE5 inhibitor by itself, but for treatment of humans, in general, it is mixed with an appropriate vehicle, diluent, carrier, etc., according to standard pharmacological formulations.

[0053]

For example, the cGMP PDE5 inhibitor may be orally administered or placed under the tongue or next to the cheek in the form of a tablet, capsule, small ball, elixir, solution, or suspension. For an immediate effect-, delay-, improvement-, or controlled release, the aforementioned inhibitors may include flavors and colorants.

[0054]

The aforementioned tablet may include vehicles, for example, microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine, etc.; disintegrators, for example, starch powders (preferably, cornstarch, potato starch, or tapioca starch powder), sodium starch glycolate, cross carmellose sodium and certain types of composite silicates; granulating binders, for example, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, sucrose, gelatin, and acacia can be mentioned. Furthermore, lubricants, for example, magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate, and talc may be included as well.

[0055]

A similar solid type of composition may be used as a filler in a gelatin capsule. For a desirable vehicle used in this case, lactose, starch, cellulose, lactose [sic], polyethylene glycols with high molecular weights, etc., can be mentioned. As for the aqueous suspension and/or elixir, the cGMP PDE5 inhibitor of the present invention may be used in combination with a variety of sweeteners, aromatic materials, coloring matters or dyes, emulsifiers, and/or suspensions, diluents, for example, water, ethanol, propylene glycol and glycerol, and mixtures of same.

[0056]

Furthermore, the cGMP PDE5 inhibitor may be administered non-orally, for example, it may be administered into veins, arteries, abdominal cavity, muscles or under the skin. Furthermore, the aforementioned inhibitors may be administered intravenously. In the aforementioned non-oral administration, the aforementioned inhibitor is commonly used in a sterilized solution containing other materials, for example, salts or glucose capable of making the solution isotonic with respect to blood. An appropriate buffering is required (preferably to pH 3-9) for the solution in some cases. The formulation of the non-oral composition under sterilized conditions can be easily achieved according to pharmacological technology known to those familiar with the art.

[0057]

The amount of the cGMP PDE5 inhibitor in the above-mentioned composition varies depending on the effect expected; for administration up to three times per day, an amount in the range of 1 to 500 mg is expected. In general, the daily requirement level of the cGMP PDE5

inhibitor for the human patient is in the range of 5 to 500 mg (one time or divided). In the case of sildenafil, a suitable amount is in the range of 10 to 100 mg per day up to three times. However, the actual amount is determined by the doctor in charge according to the age, weight, and symptoms of the patient.

[0058]

Therefore, for example, one or two tablets or capsules of the cGMP PDE5 inhibitor are administered each time, as needed, and 5 to 250 mg (for example, 10 to 100 mg) of active compound may be included. As described above, the actual amount administered is determined by the doctor according to the condition of the patient, and it varies depending on the age, weight, and response of the patient. The above-mentioned amount is an example of average administration. Needless to say, a higher or lower dosage may be more effective for some cases, and the present invention includes those cases as well.

[0059]

Furthermore, the cGMP PDE5 inhibitor may be administered through the nostrils or by inhaling and the inhibitor may be supplied in the form of a dry powder inhaler (inhaler) or aerosol spray from a pressurized container, pump, sprayer, or nebulizer with an appropriate injector, for example, dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane, for example, 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, carbon dioxide, or other appropriate gases for convenience. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit can be determined by the valve provided for supplying the measured amount. The aforementioned pressurized container, pump, sprayer, or nebulizer includes a solution or suspension of the cGMP PDE5 inhibitor mixed with ethanol used as a solvent and an atomizing agent, and the aforementioned mixture may also include a lubricant, for example, sorbitan trioleate. For the capsule or cartridge (for example, made of gelatin) used for inhalers and insufflators, the cGMP PDE5 inhibitor and an appropriate powder base material, for example, lactose or a powder mixture of starches, can be included.

[0060]

For an aerosol or dry powder composition, an adjustment is made so that a pre-determined amount or "puff" includes 1 to 50 mg of cGMP PDE5 inhibitor to be supplied to the patient.

[0061]

The daily dosage based on the aerosol is in the range of 1 to 50 mg and is administered all at once or more typically, divided into multiple applications.

[0062]

Also, the cGMP PDE5 inhibitor may be administered in the form of a suppository or pessary. The cGMP PDE5 inhibitor may be used locally as a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment, or powder. Furthermore, the cGMP PDE5 inhibitor may be applied transdermally in the

form of a skin patch as well.

[0063]

When locally applied to the skin, the cGMP PDE5 inhibitor is used as an ointment in which said cGMP PDE5 inhibitor is suspended or dissolved in a mixture of one or more of the following: mineral oil, liquid paraffin, white paraffin, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene mixture and emulsified wax, and water. Furthermore, the aforementioned inhibitor may be suspended or dissolved in a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl ester wax, cetearyl alcohol, 2-octyl dodecanol, benzyl alcohol, and water to form a lotion or cream.

[0064]

Furthermore, the cGMP PDE5 inhibitor may be used in combination with cyclodextrin as well. It is known that cyclodextrin forms a clathrate and non-cyclic composite with a drug molecule. Improvement of the solubility, dissolving rate, biological effect, and/or stability of the drug molecule is made possible through the formation of a drug-cyclodextrin composite. In general, the drug-cyclodextrin composite is useful for the majority of forms of the drug and administration routes. Instead of forming a direct composite with the drug, the cyclodextrin may be used as a co-agent, for example, a carrier, diluent, or solubilizer. In general,  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -cyclodextrins are commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518, and WO-A-98/55148.

[0065]

In general, oral administration of the cGMP PDE5 inhibitor is a desirable route for humans and is the most convenient. If the recipient suffers from swallowing problems or from the absence of drug absorption after oral administration, the drug is administered non-orally, or placed under the tongue or in the cheek for administration.

[0066]

Furthermore, the cGMP PDE5 inhibitor may be used in combination with other active agents. For suitable drugs, compounds that modulate the increase in the [probably should be "arterial"] atrial discharge of sodium (also known as atrial sodium discharge peptide), for example, an inhibitor for neutral end peptidase; compounds that inhibit angiotensin-converting enzyme, for example, enalapril; and inhibitors in which angiotensin-converting enzyme and neutral end peptidase are used in combination, for example, omaparalirate [transliteration]; angiotensin receptor antagonists, for example, rosartam [transliteration] ; matrix for NO-synthase, namely, L-arginine; calcium channel blockers, for example, amologipine [transliteration]; inhibitors for antagonists of end serine [transliteration] receptors and end serine-converting enzyme; cholesterol reducers, for example, statines and fibrates; anti-thrombocyte material and anti-thrombin agents, for example, tPA, uPA, warfarin, hirudin, and other thrombin inhibitors, heparin, thromboplastin activator

inhibitors; insulin induction agents, for example, reslin [transliteration]; and hypoglycemia agents, for example, glipizide; L-dopar and carbi-dopar acetyl cholin-esterase inhibitors, for example, donedipil [transliteration] and steroids; COX2 inhibitors; pregavalene; gavapentene [transliterations]; tricyclic antidepressants, for example, amitryptilin; non-steroidal anti-inflammatory drugs; and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, for example, quinapril can be mentioned. As further desirable drugs, compounds that inhibit angiotensin-converting enzyme; angiotensin receptor-antagonist matrix for the NO-synthase antagonist of end serine receptors and end serine-converting enzyme inhibitor cholesterol reducers; insulin induction agents; and hypoglycemia agents can be mentioned. In particular, insulin induction agents and hypoglycemia agents are desirable.

[0067]

It should be noted that reduction [of pain] in this case includes therapy and a treatment for temporary [pain] reduction and prevention in this specification.

[0068]

Furthermore, it should be noted that patients with spinal cord injury in this specification are not limited to humans but include mammals in general.

[0069]

[Application examples]

The composition shown below is used as an example and the present invention is not at all limited by it.

#### Application example

Sildenafil citrate was orally administered to three male patients aged 30 to 73 having sexual function problems and physical pain.

[0070]

#### Subject patients

[0071]

Patient 1: Male, age 37, 7th vertebra damaged-complete paralysis. Numbness and pain in upper limbs and lower limbs at all times. Erection failure. Daily activity depends on wheelchair.

[0072]

Patient 2: Male, age 73, 12th vertebra damaged - complete paralysis. Pain in upper limbs and lower limbs at all times. Erection failure. Daily activity depends on wheelchair.

[0073]

Patient 3: Male, age 30, 6th neck vertebra damaged - incomplete limb paralysis. Pain or spasms in upper limbs and lower limbs at all times. Erection failure. Daily activity depends on wheelchair.

[0074]

#### Dosage condition:

1 tablet of 50-mg Viagra (trade name) was administered to the above-mentioned patients, 1 to 3 at a time, for pain and spasms.

[0075]

Clinical results such as effect - side effects - consumption

[0076]

Patient 1: 30 minutes after oral administration, pain and spasms in the upper limbs and lower limbs began to subside; after 1 hour, pain reduction reached approximately 50%, and after that, reduced pain and spasms lasted for half of a day. Improvement of erection was noted. As a side effect, a slightly elevated body temperature was observed, but the fever disappeared within 2 to 3 hours. The drug was used for days for intense pain and spasms alone, and consumption was approximately 3 to 4 times per month.

[0077]

Patient 2: 1 hour after oral administration, easing of pain and spasms was observed; after that, reduced pain and spasms lasted for approximately one day. Improvement of erection was not observed. Therefore, the drug was used for pain and spasms alone. Side effects were absent. The drug was used for days for intense pain and spasms alone, and consumption was approximately 2 to 3 times per month.

[0078]

Patient 3: 45 minutes after oral administration, easing of pain and spasms was observed; after that, reduced pain and spasms lasted for 5 to 6 hours. Improvement of erection was noted. Side effects were absent. The drug was used for days for intense pain and spasms or at the time of having sex, and consumption was approximately 2 to 3 times per month.

[0079]

Reduction in pain and spasms of patient with spinal cord injury as a result of sildenafil citrate are summarized in the Table I below.



[0080]

Table I: Effect of sildenafil citrate on pain and spasms of patients with spinal cord injury

| Symptoms  | Spinal cord injury                      | Age          | Dosage | Appearance of effect | Reduction in pain and spasms                            | Retention of effect   | Side-effects                                                        | Improved erection |
|-----------|-----------------------------------------|--------------|--------|----------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Patient 1 | Th7-[thoracic] complete paralysis       | 37 years old | 50 mg  | After 30 minutes     | Approximately 50% reduction in pain and spasms achieved | Half day              | Slightly elevated body temperature (disappeared after 2 to 3 hours) | Yes               |
| Patient 2 | Th12-complete paralysis                 | 73 years old | 50 mg  | After 1 hour         | Approximately 30% reduction in pain and spasms          | Approximately one day | None                                                                | No                |
| Patient 3 | C6-[cervical] incomplete limb paralysis | 30 years old | 50 mg  | After 45 minutes     | Approximately 20% reduction in pain and spasms          | 5 to 6 hours          | None                                                                | Yes               |

[0081]

[Effect of the invention]

According to the above-mentioned clinical test results, it is obvious that an approximately 20 to 50% reduction in pain and spasms is achieved 30 minutes to 1 hour after the administration of 50 mg of sildenafil citrate, and that the effect continues for from 5 to 6 hours to approximately 1 day. A reduction in pain and spasms can be achieved among approximately 1/3 to 1/4 of patients with spinal cord injury with pain and spasms. Furthermore, reduction of pain and spasms was not possible for the above-mentioned patients 1 to 3 when analgesics (Loxanin, Voltaren, etc.) other than the aforementioned inhibitor were used; an appropriate use of the inhibitor is for reduction of pain and spasms in the lower limbs, and [with a] reduction of the amount of regularly used analgesics, in addition to the recovery of erection function.

[Document Name]      Summary Sheet

[Abstract]

[Purpose]      Production of a new type of medical composition for reduction of pain and spasms for patients with spinal cord injury.

[Means of solution]      The present invention pertains to a method for the reduction of pain and spasms in the above-mentioned patients, which includes the administration of sildenafil citrate, a cGMP PDE5 inhibitor, to patients with spinal cord injury, to a medical composition for reduction of pain and spasms for patients with spinal cord injury, which includes an effective amount of the above-mentioned inhibitor, and to the use of the above-mentioned inhibitor in the production of the above-mentioned medical composition.

[Figures]      None

JP 2003-053884  
Applicant Information

Identification No. [000204343]

1. Date of change August 10, 1990  
 [Reason for change] Newly Registered  
 Address 2-1-1 Nishi Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo  
 Name Pfizer Pharmaceutical Corp.

2. Date of change June 19, 2003  
 [Reason for change] Change of address  
 Address Shinjuku Bunka Quint Building  
 3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo  
 Name Pfizer Pharmaceutical Corp.

3. Date of change August 4, 2003  
 [Reason for change] Change of name  
 Address Shinjuku Bunka Quint Building  
 3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo  
 Name Pfizer Corp.

Identification No. [503081298]

1. Date of change February 28, 2003  
 [Reason for change] Newly Registered  
 Address 1-3-21 Asahi-cho, Fuchu-shi, Tokyo  
 Name Tohru Takasaka

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 2月28日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-053884  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2003-053884]

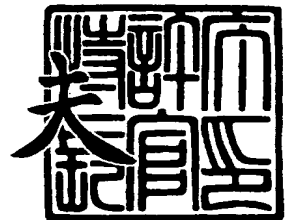
出願人 ファイザー株式会社  
Applicant(s): 高坂 哲

EXPRESS MAIL NO. EU807930055US  
DOCKET NO. PC26222A

2003年12月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井 康



出証番号 出証特2003-3101939

【書類名】 特許願

【整理番号】 1033350

【特記事項】 特許法第 3 0 条第 1 項の規定の適用を受けようとする特  
許出願

【提出日】 平成15年 2月28日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 A61K 45/00 AAH

【発明の名称】 脊髄損傷患者における疼痛又は痙性軽減用医薬組成物

【請求項の数】 24

【発明者】

【住所又は居所】 東京都府中市朝日町 1 - 3 - 2 1

【氏名】 高坂 哲

【特許出願人】

【識別番号】 000204343

【氏名又は名称】 ファイザー製薬株式会社

【特許出願人】

【住所又は居所】 東京都府中市朝日町 1 - 3 - 2 1

【氏名又は名称】 高坂 哲

【代理人】

【識別番号】 100077517

【弁理士】

【氏名又は名称】 石田 敬

【電話番号】 03-5470-1900

【選任した代理人】

【識別番号】 100092624

【弁理士】

【氏名又は名称】 鶴田 準一

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100108903

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 和広

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100082898

【弁理士】

【氏名又は名称】 西山 雅也

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100081330

【弁理士】

【氏名又は名称】 樋口 外治

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 036135

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 脊髄損傷患者における疼痛又は痙性軽減用医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 有効量の c G M P P D E 5 阻害剤を含む、脊髄損傷患者における疼痛又は痙性軽減用医薬組成物。

【請求項 2】 前記阻害剤が、経口投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

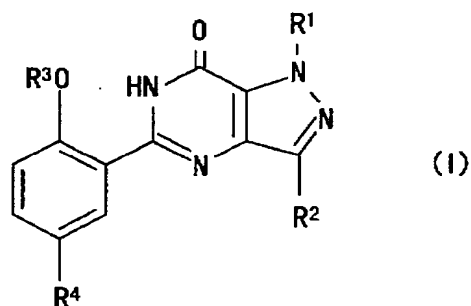
【請求項 3】 前記阻害剤の日用量が、5 ～ 500 mg である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】 前記阻害剤が、100 ナノモル未満に I C<sub>50</sub> を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】 前記阻害剤が、100 より高い選択性比を有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】 前記阻害剤が、以下の式 (I) :

【化 1】



式中、

R<sup>1</sup> が H ; C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル ; C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> パーフルオロアルキル ; 又は C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub> シクロアルキルであり ;

R<sup>2</sup> が H ; C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって場合により C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルで置換されたもの ; C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> パーフルオロアルキル ; 又は C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルであり ;

$R^3$  が  $C_1 - C_6$  アルキルであって場合により  $C_3 - C_6$  シクロアルキルで置換されたもの;  $C_1 - C_6$  パーフフルオロアルキル;  $C_3 - C_5$  シクロアルキル;  $C_3 - C_6$  アルケニル; 又は  $C_3 - C_6$  アルキニルであり;

$R^4$  が  $C_1 - C_4$  アルキルであって場合により OH,  $NR^5 R^6$ , CN,  $CO NR^5 R^6$  又は  $CO_2 R^7$  で置換されたもの;  $C_2 - C_4$  アルケニルであって場合により CN,  $CONR^5 R^6$  又は  $CO_2 R^7$  で置換されたもの;  $C_2 - C_4$  アルカノイルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたもの; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_4$  アルキルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたもの; ( $C_2 - C_3$  アルコキシ)  $C_1 - C_2$  アルキルであって場合により OH 又は  $NR^5 R^6$  で置換されたもの;  $CONR^5 R^6$ ;  $CO_2 R^7$ ; ハロ;  $NR^5 R^6$ ;  $NHSO_2 NR^5 R^6$ ;  $NHSO_2 R^8$ ;  $SO_2 NR^9 R^{10}$ ; 又はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾールイル、オキサゾールイル、チアゾールイル、チエニル又はトリアゾールイルであって、その中のいずれかが場合によりメチルで置換されたものであり;

$R^5$  と  $R^6$  が互いに独立して、H 又は  $C_1 - C_4$  アルキルであるか、又はそれらがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ、4-N ( $R^{11}$ ) - ピペラジニル又はイミダゾールイル基を形成し、ここで上記基は場合によりメチル又は OH で置換され;

$R^7$  が H 又は  $C_1 - C_4$  アルキルであり;

$R^8$  が  $C_1 - C_3$  アルキルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたものであり;

$R^9$  と  $R^{10}$  が、それらがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ又は 4-N ( $R^{12}$ ) - ピペラジニル基を形成し、ここで上記基は場合により  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、 $NR^{13}R^{14}$  又は  $CONR^{13}R^{14}$  で置換され;

$R^{11}$  が H;  $C_1 - C_3$  アルキルであって場合によりフェニルで置換されたもの; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_3$  アルキル; 又は  $C_1 - C_4$  アルカノイルであり;

$R^{12}$  が H;  $C_1 - C_6$  アルキル; ( $C_1 - C_3$  アルコキシ)  $C_2 - C_6$  アルキル; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_6$  アルキル; ( $R^{13}R^{14}N$ )  $C_2 - C_6$  アルキル;



(R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>NOC) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル; CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; CSNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; 又は C (NH) NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>であり; そして

R<sup>13</sup>とR<sup>14</sup>が互いに独立して、H; C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル; (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシ) C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル; 又は (ヒドロキシ) C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである。} により表される化合物又は医薬として許容されるその塩である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】 前記阻害剤が、シルデナフィル又は医薬として許容されるその塩である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】 前記阻害剤の日用量が、10 ~ 100 mgである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】 脊髄損傷患者における疼痛又は痙性軽減用医薬の製造における c GMP PDE 5 阻害剤の使用。

【請求項 10】 前記阻害剤が、経口投与される、請求項 9 に記載の使用。

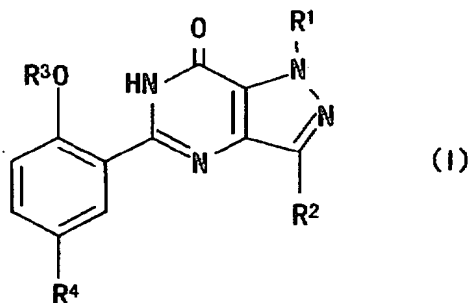
【請求項 11】 前記阻害剤の日用量が、5 ~ 500 mgである、請求項 9 又は 10 に記載の使用。

【請求項 12】 前記阻害剤が、100 ナノモル未満に I C<sub>50</sub>を有する、請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 13】 前記阻害剤が、100 より高い選択性比を有する、請求項 9 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 14】 前記阻害剤が、以下の式 (I) :

【化 2】



{式中、

$R^1$  が H ;  $C_1 - C_3$  アルキル ;  $C_1 - C_3$  パーフルオロアルキル ; 又は  $C_3 - C_5$  シクロアルキルであり ;

$R^2$  が H ;  $C_1 - C_6$  アルキルであって場合により  $C_3 - C_6$  シクロアルキルで置換されたもの ;  $C_1 - C_3$  パーフルオロアルキル ; 又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり ;

$R^3$  が  $C_1 - C_6$  アルキルであって場合により  $C_3 - C_6$  シクロアルキルで置換されたもの ;  $C_1 - C_6$  パーフルオロアルキル ;  $C_3 - C_5$  シクロアルキル ;  $C_3 - C_6$  アルケニル ; 又は  $C_3 - C_6$  アルキニルであり ;

$R^4$  が  $C_1 - C_4$  アルキルであって場合により OH,  $NR^5 R^6$ , CN, CO  $NR^5 R^6$  又は  $CO_2 R^7$  で置換されたもの ;  $C_2 - C_4$  アルケニルであって場合により CN, CONR<sup>5</sup>  $R^6$  又は  $CO_2 R^7$  で置換されたもの ;  $C_2 - C_4$  アルカノイルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたもの ; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_4$  アルキルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたもの ; ( $C_2 - C_3$  アルコキシ)  $C_1 - C_2$  アルキルであって場合により OH 又は  $NR^5 R^6$  で置換されたもの ; CONR<sup>5</sup>  $R^6$  ;  $CO_2 R^7$  ; ハロ ;  $NR^5 R^6$  ;  $NHSO_2 N R^5 R^6$  ;  $NHSO_2 R^8$  ;  $SO_2 NR^9 R^{10}$  ; 又はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾールイル、オキサゾールイル、チアゾールイル、チエニル又はトリアゾールイルであって、その中のいずれかが場合によりメチルで置換されたものであり ;

$R^5$  と  $R^6$  が互いに独立して、H 又は  $C_1 - C_4$  アルキルであるか、又はそれらがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ、4-N ( $R^{11}$ ) -ピペラジニル又はイミダゾールイル基を形成し、ここで上記基は場合によりメチル又は OH で置換され ;

$R^7$  が H 又は  $C_1 - C_4$  アルキルであり ;

$R^8$  が  $C_1 - C_3$  アルキルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたものであり ;

$R^9$  と  $R^{10}$  が、それらがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ又は 4-N ( $R^{12}$ ) -ピペラジニル基を

形成し、ここで上記基は場合により  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、 $NR^{13}R^{14}$  又は  $CONR^{13}R^{14}$  で置換され；

$R^{11}$  が H； $C_1 - C_3$  アルキルであって場合によりフェニルで置換されたもの；（ヒドロキシ） $C_2 - C_3$  アルキル；又は  $C_1 - C_4$  アルカノイルであり；

$R^{12}$  が H； $C_1 - C_6$  アルキル；（ $C_1 - C_3$  アルコキシ） $C_2 - C_6$  アルキル；（ヒドロキシ） $C_2 - C_6$  アルキル；（ $R^{13}R^{14}N$ ） $C_2 - C_6$  アルキル；（ $R^{13}R^{14}NOC$ ） $C_1 - C_6$  アルキル； $CONR^{13}R^{14}$ ； $CSNR^{13}R^{14}$ ；又は  $C(NH)NR^{13}R^{14}$  であり；そして

$R^{13}$  と  $R^{14}$  が互いに独立して、H； $C_1 - C_4$  アルキル；（ $C_1 - C_3$  アルコキシ） $C_2 - C_4$  アルキル；又は（ヒドロキシ） $C_2 - C_4$  アルキルである。|  
により表される化合物又は医薬として許容されるその塩である、請求項 9～13 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 15】 前記阻害剤が、シルデナフィル又は医薬として許容されるその塩である、請求項 9～13 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 16】 前記阻害剤の日用量が、10～100mg である、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】 脊髄損傷患者において疼痛又は痙性を軽減する方法であって、上記患者に、疼痛又は痙性軽減有効量の cGMP PDE5 阻害剤を投与することを含む前記方法。

【請求項 18】 前記阻害剤が、経口投与される、請求項 17 に記載の方法。

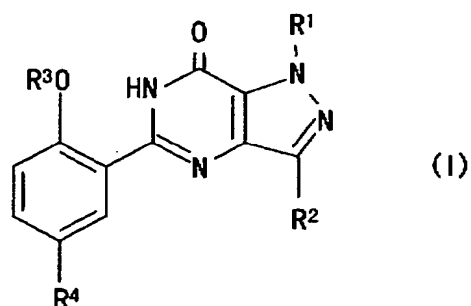
【請求項 19】 前記阻害剤の日用量が、5～500mg である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】 前記阻害剤が、100ナノモル未満に  $IC_{50}$  を有する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】 前記阻害剤が、100 より高い選択性比を有する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 22】 前記阻害剤が、以下の式 (I)：

## 【化 3】



式中、

$R^1$  が H ;  $C_1 - C_3$  アルキル ;  $C_1 - C_3$  パーフルオロアルキル ; 又は  $C_3 - C_5$  シクロアルキルであり ;

$R^2$  が H ;  $C_1 - C_6$  アルキルであって場合により  $C_3 - C_6$  シクロアルキルで置換されたもの ;  $C_1 - C_3$  パーフルオロアルキル ; 又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり ;

$R^3$  が  $C_1 - C_6$  アルキルであって場合により  $C_3 - C_6$  シクロアルキルで置換されたもの ;  $C_1 - C_6$  パーフルオロアルキル ;  $C_3 - C_5$  シクロアルキル ;  $C_3 - C_6$  アルケニル ; 又は  $C_3 - C_6$  アルキニルであり ;

$R^4$  が  $C_1 - C_4$  アルキルであって場合により OH,  $NR^5 R^6$ , CN, CO  $NR^5 R^6$  又は  $CO_2 R^7$  で置換されたもの ;  $C_2 - C_4$  アルケニルであって場合により CN, CONR<sup>5</sup>  $R^6$  又は  $CO_2 R^7$  で置換されたもの ;  $C_2 - C_4$  アルカノイルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたもの ; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_4$  アルキルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたもの ; ( $C_2 - C_3$  アルコキシ)  $C_1 - C_2$  アルキルであって場合により OH 又は  $NR^5 R^6$  で置換されたもの ; CONR<sup>5</sup>  $R^6$  ;  $CO_2 R^7$  ; ハロ ;  $NR^5 R^6$  ;  $NHSO_2 N R^5 R^6$  ;  $NHSO_2 R^8$  ;  $SO_2 NR^9 R^{10}$  ; 又はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾールイル、オキサゾールイル、チアゾールイル、チエニル又はトリアゾールイルであって、その中のいずれかが場合によりメチルで置換されたものであり ;

$R^5$  と  $R^6$  が互いに独立して、H 又は  $C_1 - C_4$  アルキルであるか、又はそれ

らがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ、4-N (R<sup>11</sup>)-ピペラジニル又はイミダゾールイル基を形成し、ここで上記基は場合によりメチル又はOHで置換され；

R<sup>7</sup> がH又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sup>8</sup> がC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキルであって場合によりNR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> で置換されたものであり；

R<sup>9</sup> とR<sup>10</sup>が、それらがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ又は4-N (R<sup>12</sup>)-ピペラジニル基を形成し、ここで上記基は場合によりC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシ、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>又はCONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>で置換され；

R<sup>11</sup>がH；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキルであって場合によりフェニルで置換されたもの；(ヒドロキシ) C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> アルキル；又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルカノイルであり；

R<sup>12</sup>がH；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシ) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキル；(ヒドロキシ) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキル；(R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>N) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキル；(R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>NOC) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル；CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>；CSNR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>；又はC (NH) NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>であり；そして

R<sup>13</sup>とR<sup>14</sup>が互いに独立して、H；C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルコキシ) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルキル；又は(ヒドロキシ) C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルキルである。}により表される化合物又は医薬として許容されるその塩である、請求項17に記載の方法。

【請求項23】 前記阻害剤が、シルデナフィル又は医薬として許容されるその塩である、請求項17に記載の方法。

【請求項24】 前記阻害剤の日用量が、10～100mgである、請求項23に記載の方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、cGMP PDE 5 (サイクリック・グアノシン・モノホスフェート・ホスホジエステラーゼ5型酵素) 阻害剤を脊髄損傷患者に投与することを含

む、上記患者において疼痛又は痙性を軽減する方法、有効量の上記阻害剤を含む、脊髄損傷患者における疼痛又は痙性軽減用医薬組成物、及び上記医薬組成物の製造における上記阻害剤の使用に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

WO94/28902には、cGMP PDE5阻害剤が男性の勃起不全(MED)の治療剤として有効であることが記載されている(特許文献1を参照のこと)。かかる知見に基づき、一般名クエン酸シルデナフィル(sildenafil citrate)、化学名1-[[3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキシ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-メチルピペラジン・モノシトレート、商品名バイアグラ(商標)が開発され、MEDに治療剤として著しい成功を納めている。

#### 【0003】

脊髄損傷は、脊椎および脊髄の損傷であり、その性状から開放性損傷(刺創、銃創による)と閉鎖性損傷に分類されるが、後者が大部分である。一般に、脊髄は、脊椎の骨折、脱臼と合併する鈍力により損傷されることが多いが、単なる脊髄の過屈曲、過伸展によっても損傷される。頸胸椎移行部、胸腰椎移行部に多い。頭部外傷と同じく、古典的には、脊髄振盪、脊髄挫傷、裂傷、脊髄血腫に分類される(最新医学大辞典、医歯薬出版株式会社引用)。

#### 【0004】

脊髄挫傷は、脊髄の構造的な損傷をさす。完全な硬膜と脊髄の離断を最高度の一次損傷とするが、多くは硬膜の断裂がなく、脊髄の出血、浮腫などの受傷後の二次的損傷の程度により、離断かつ不完全離断の症状を呈する受傷部のレベル以下の運動知覚麻痺、膀胱直腸障害、自律神経障害をきたす(最新医学大辞典、医歯薬出版株式会社引用)。

#### 【0005】

脊髄損傷性疼痛又は痙性は、一般に、寒い日、低気圧の日に、その痛みが増し、その痛みは耐え難い、激しい痛みである。

#### 【0006】

特開 2 0 0 1 - 1 2 2 8 0 3 は、シルデナイルを含む c G M P P D E 5 阻害剤が、ニューロパシー、特に糖尿病性のニューロパシーの治療において有効であることを開示している（特許文献 2 を参照のこと）。

【 0 0 0 7 】

N.K. Jain et al., Brain Research 909 (2001) 170-178 はシルデナフィルが、末梢侵害受容において抗侵害受容を生じさせ、その無痛効果は、おそらく N O - c G M P 経路の活性化を通じてニトロプルシド・ナトリウムと L - アルギニンにより強められるのであろうと記載している（非特許文献 1 を参照のこと）。

【 0 0 0 8 】

R. Asomoza-Espinosa et al., European Journal of Pharmacology 418 (2001) 195-200 はシルデナフィルが、抗侵害受容活性を生じさせ、そしておそらく、c G M P 分解の阻害を通じてジクロフェナックの抗侵害受容活性を高めるであろうと記載している（非特許文献 2 を参照のこと）。

【 0 0 0 9 】

T. Mixcoatl-Zecuatl et al., European Journal of Pharmacology 400 (2000) 81-87 は、シルデナフィルが、モルヒネ誘導抗侵害受容を有意に高め、そしておそらく、c G M P 分解の阻害を通じて、モルヒネにより生じた抗侵害受容を強めるのであろうと記載している（非特許文献 3 を参照のこと）。

【特許文献 1】

W O 9 4 / 2 8 9 0 2

【特許文献 2】

特開 2 0 0 1 - 1 2 2 8 0 3

【非特許文献 1】

N.K. Jain et al., Brain Research 909 (2001) 170-178

【非特許文献 2】

R. Asomoza-Espinosa et al., European Journal of Pharmacology 418 (2001) 195-200

【非特許文献 3】

T. Mixcoatl-Zecuatl et al., European Journal of Pharmacology 400 (2000) 81-87

00 (2000) 81-87

## 【 0 0 1 0 】

## 【発明が解決しようとする課題】

今般、驚くべきことに、性機能障害の改善を目的として勃起治療薬クエン酸シルデナフィルを脊髄損傷患者に投与したところ、予想外に疼痛又は痙性軽減効果が認められた。脊髄損傷性の疼痛又は痙性は、一般に、寒い日、低気圧の日に、その痛みが増すようである。そしてその痛みは耐え難い、激しい痛みであるようである。

## 【 0 0 1 1 】

上記疼痛軽減を目的としてロキソニン、ボルタレンなどの他の鎮痛剤では、疼痛軽減効果が得られなかったのに対し、クエン酸シルデナフィルの投与により、上記疼痛又は痙性がかなりの程度で軽減されたことは、全く予想外であり、その効果は顕著である。

## 【 0 0 1 2 】

以上の状況に鑑み、脊髄損傷性の疼痛又は痙性の軽減のために有効な、新規疼痛又は痙性軽減薬を提供する必要性が在ることは明らかである。

## 【 0 0 1 3 】

クエン酸シルデナフィルは、c G M P P D E 5 阻害剤であり、血管拡張作用が本来の薬理作用である。

特定の理論に拘束されることは望まないが、脊髄損傷性疼痛又は痙性の原因の中の1つには、脊髄損傷に起因する末梢血管の攣縮・血行障害が考えられる。したがって、クエン酸シルデナフィルの血管拡張作用又はその他の薬理作用により末梢血管の血行障害が軽減したことにより、上記疼痛又は痙性が軽減されたとも考えられる。但し、本発明に係る医薬組成物の上記疼痛又は痙性軽減効果の作用メカニズムは、未だ説明されていない。

## 【 0 0 1 4 】

## 【課題を解決するための手段】

本発明の1の態様においては、有効量のc G M P P D E 5 阻害剤を含む、脊髄損傷患者における疼痛又は痙性軽減用医薬組成物が提供される。



前記阻害剤は、経口投与されることができる。

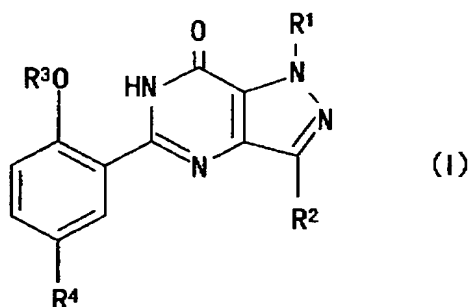
【0015】

前記阻害剤の日用量は、5～500mgであり、前記阻害剤は、100ナノモル未満にIC<sub>50</sub>を有し、そして100より高い選択性比を有することができる。

【0016】

前記阻害剤は、以下の式(I)：

【化4】



式中、

R<sup>1</sup> がH；C<sub>1</sub>－C<sub>3</sub> アルキル；C<sub>1</sub>－C<sub>3</sub> パーフルオロアルキル；又はC<sub>3</sub>－C<sub>5</sub> シクロアルキルであり；

R<sup>2</sup> がH；C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub> アルキルであって場合によりC<sub>3</sub>－C<sub>6</sub> シクロアルキルで置換されたもの；C<sub>1</sub>－C<sub>3</sub> パーフルオロアルキル；又はC<sub>3</sub>－C<sub>6</sub> シクロアルキルであり；

R<sup>3</sup> がC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub> アルキルであって場合によりC<sub>3</sub>－C<sub>6</sub> シクロアルキルで置換されたもの；C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub> パーフルオロアルキル；C<sub>3</sub>－C<sub>5</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub>－C<sub>6</sub> アルケニル；又はC<sub>3</sub>－C<sub>6</sub> アルキニルであり；

R<sup>4</sup> がC<sub>1</sub>－C<sub>4</sub> アルキルであって場合によりOH，NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>，CN，CONR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> 又はCO<sub>2</sub> R<sup>7</sup> で置換されたもの；C<sub>2</sub>－C<sub>4</sub> アルケニルであって場合によりCN，CONR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> 又はCO<sub>2</sub> R<sup>7</sup> で置換されたもの；C<sub>2</sub>－C<sub>4</sub> アルカノイルであって場合によりNR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> で置換されたもの；(ヒドロキシ) C<sub>2</sub>－C<sub>4</sub> アルキルであって場合によりNR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> で置換されたもの；(C<sub>2</sub>－C

3 アルコキシ)  $C_1 - C_2$  アルキルであって場合により OH 又は  $NR^5 R^6$  で置換されたもの;  $CONR^5 R^6$ ;  $CO_2 R^7$ ; ハロ;  $NR^5 R^6$ ;  $NHSO_2 N R^5 R^6$ ;  $NHSO_2 R^8$ ;  $SO_2 NR^9 R^{10}$ ; 又はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾールイル、オキサゾールイル、チアゾールイル、チエニル又はトリアゾールイルであって、その中のいずれかが場合によりメチルで置換されたものであり;

$R^5$  と  $R^6$  が互いに独立して、H 又は  $C_1 - C_4$  アルキルであるか、又はそれらがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ、4-N ( $R^{11}$ ) -ピペラジニル又はイミダゾールイル基を形成し、ここで上記基は場合によりメチル又は OH で置換され;

$R^7$  が H 又は  $C_1 - C_4$  アルキルであり;

$R^8$  が  $C_1 - C_3$  アルキルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたものであり;

$R^9$  と  $R^{10}$  が、それらがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ又は 4-N ( $R^{12}$ ) -ピペラジニル基を形成し、ここで上記基は場合により  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、 $NR^{13}R^{14}$  又は  $CONR^{13}R^{14}$  で置換され;

$R^{11}$  が H;  $C_1 - C_3$  アルキルであって場合によりフェニルで置換されたもの; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_3$  アルキル; 又は  $C_1 - C_4$  アルカノイルであり;

$R^{12}$  が H;  $C_1 - C_6$  アルキル; ( $C_1 - C_3$  アルコキシ)  $C_2 - C_6$  アルキル; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_6$  アルキル; ( $R^{13}R^{14}N$ )  $C_2 - C_6$  アルキル; ( $R^{13}R^{14}NOC$ )  $C_1 - C_6$  アルキル;  $CONR^{13}R^{14}$ ;  $CSNR^{13}R^{14}$ ; 又は  $C(NH)NR^{13}R^{14}$  であり; そして

$R^{13}$  と  $R^{14}$  が互いに独立して、H;  $C_1 - C_4$  アルキル; ( $C_1 - C_3$  アルコキシ)  $C_2 - C_4$  アルキル; 又は (ヒドロキシ)  $C_2 - C_4$  アルキルである。} により表される化合物又は医薬として許容されるその塩であることができる。

#### 【0017】

また、前記阻害剤は、シルデナフィル又は医薬として許容されるその塩であることができ、そしてその日用量は、10～100mgであることができる。

## 【0018】

本発明の他の態様においては、脊髄損傷患者における疼痛又は痙性軽減用医薬の製造における c GMP P D E 5 阻害剤の使用が提供される。

前記阻害剤は、経口投与されることができる。

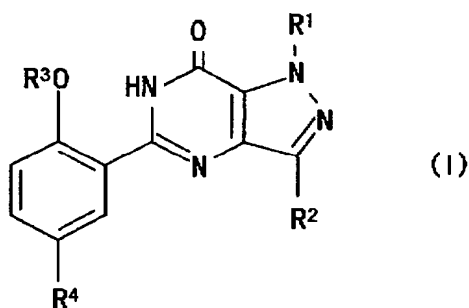
## 【0019】

前記阻害剤の日用量は、5～500mgであり、100ナノモル未満に I C<sub>50</sub>を有し、そして100より高い選択性比を有することができる。

## 【0020】

前記阻害剤は、以下の式 (I) :

## 【化5】



{式中、

R<sup>1</sup> がH；C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> パーフルオロアルキル；又はC<sub>3</sub> - C<sub>5</sub> シクロアルキルであり；

R<sup>2</sup> がH；C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって場合によりC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルで置換されたもの；C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> パーフルオロアルキル；又はC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルであり；

R<sup>3</sup> がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって場合によりC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルで置換されたもの；C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> パーフルオロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub> シクロアルキル；C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル；又はC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> アルキニルであり；

R<sup>4</sup> がC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであって場合によりOH, NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>, CN, CO NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> 又はCO<sub>2</sub> R<sup>7</sup> で置換されたもの；C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニルであって場

合により  $CN$ ,  $CONR^5 R^6$  又は  $CO_2 R^7$  で置換されたもの;  $C_2 - C_4$  アルカノイルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたもの; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_4$  アルキルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたもの; ( $C_2 - C_3$  アルコキシ)  $C_1 - C_2$  アルキルであって場合により  $OH$  又は  $NR^5 R^6$  で置換されたもの;  $CONR^5 R^6$ ;  $CO_2 R^7$ ; ハロ;  $NR^5 R^6$ ;  $NHSO_2 N R^5 R^6$ ;  $NHSO_2 R^8$ ;  $SO_2 NR^9 R^{10}$ ; 又はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾールイル、オキサゾールイル、チアゾールイル、チエニル又はトリアゾールイルであって、その中のいずれかが場合によりメチルで置換されたものであり;

$R^5$  と  $R^6$  が互いに独立して、 $H$  又は  $C_1 - C_4$  アルキルであるか、又はそれらがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ、 $4-N(R^{11})$ -ピペラジニル又はイミダゾールイル基を形成し、ここで上記基は場合によりメチル又は  $OH$  で置換され;

$R^7$  が  $H$  又は  $C_1 - C_4$  アルキルであり;

$R^8$  が  $C_1 - C_3$  アルキルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたものであり;

$R^9$  と  $R^{10}$  が、それらがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ又は  $4-N(R^{12})$ -ピペラジニル基を形成し、ここで上記基は場合により  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、 $NR^{13}R^{14}$  又は  $CONR^{13}R^{14}$  で置換され;

$R^{11}$  が  $H$ ;  $C_1 - C_3$  アルキルであって場合によりフェニルで置換されたもの; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_3$  アルキル; 又は  $C_1 - C_4$  アルカノイルであり;

$R^{12}$  が  $H$ ;  $C_1 - C_6$  アルキル; ( $C_1 - C_3$  アルコキシ)  $C_2 - C_6$  アルキル; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_6$  アルキル; ( $R^{13}R^{14}N$ )  $C_2 - C_6$  アルキル; ( $R^{13}R^{14}NOC$ )  $C_1 - C_6$  アルキル;  $CONR^{13}R^{14}$ ;  $CSNR^{13}R^{14}$ ; 又は  $C(NH)NR^{13}R^{14}$  であり; そして

$R^{13}$  と  $R^{14}$  が互いに独立して、 $H$ ;  $C_1 - C_4$  アルキル; ( $C_1 - C_3$  アルコキシ)  $C_2 - C_4$  アルキル; 又は (ヒドロキシ)  $C_2 - C_4$  アルキルである。} により表される化合物又は医薬として許容されるその塩であることができる。

## 【0021】

また、前記阻害剤は、シルデナフィル又は医薬として許容されるその塩であることができ、そしてその日用量は、10～100mgであることができる。

## 【0022】

本発明の他の態様においては、脊髄損傷患者において疼痛又は痙性を軽減する方法であって、上記患者に、疼痛又は痙性軽減有効量の cGMP PDE5 阻害剤を投与することを含む前記方法が提供される。

前記阻害剤は、経口投与されることができる。

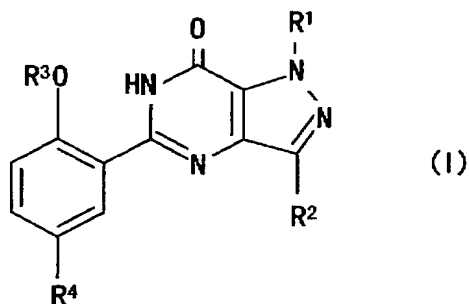
## 【0023】

前記阻害剤の日用量は、5～500mgであり、10.0ナノモル未満に IC<sub>50</sub>を有し、そして100より高い選択比を有することができる。

## 【0024】

前記阻害剤は、以下の式 (I) :

## 【化6】



{式中、

R<sup>1</sup> がH；C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル；C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> パーフルオロアルキル；又はC<sub>3</sub> - C<sub>5</sub> シクロアルキルであり；

R<sup>2</sup> がH；C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって場合によりC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルで置換されたもの；C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> パーフルオロアルキル；又はC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルであり；

R<sup>3</sup> がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって場合によりC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルで置

換されたもの;  $C_1 - C_6$  パーフオロアルキル;  $C_3 - C_5$  シクロアルキル;  
 $C_3 - C_6$  アルケニル; 又は  $C_3 - C_6$  アルキニルであり;

$R^4$  が  $C_1 - C_4$  アルキルであって場合により OH,  $NR^5 R^6$ , CN, CO  
 $NR^5 R^6$  又は  $CO_2 R^7$  で置換されたもの;  $C_2 - C_4$  アルケニルであって場  
 合により CN,  $CONR^5 R^6$  又は  $CO_2 R^7$  で置換されたもの;  $C_2 - C_4$  ア  
 ルカノイルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたもの; (ヒドロキシ) C  
 $2 - C_4$  アルキルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたもの; (C<sub>2</sub> - C  
<sub>3</sub> アルコキシ)  $C_1 - C_2$  アルキルであって場合により OH 又は  $NR^5 R^6$  で置  
 換されたもの;  $CONR^5 R^6$ ;  $CO_2 R^7$ ; ハロ;  $NR^5 R^6$ ;  $NHSO_2 N$   
 $R^5 R^6$ ;  $NHSO_2 R^8$ ;  $SO_2 NR^9 R^{10}$ ; 又はフェニル、ピリジル、ピリ  
 ミジニル、イミダゾールイル、オキサゾールイル、チアゾールイル、チエニル又  
 はトリアゾールイルであって、その中のいずれかが場合によりメチルで置換され  
 たものであり;

$R^5$  と  $R^6$  が互いに独立して、H 又は  $C_1 - C_4$  アルキルであるか、又はそれ  
 らがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジ  
 ノ、モルフォリノ、4-N ( $R^{11}$ ) - ピペラジニル又はイミダゾールイル基を形  
 成し、ここで上記基は場合によりメチル又は OH で置換され;

$R^7$  が H 又は  $C_1 - C_4$  アルキルであり;

$R^8$  が  $C_1 - C_3$  アルキルであって場合により  $NR^5 R^6$  で置換されたもので  
 あり;

$R^9$  と  $R^{10}$  が、それらがそれに結合するところの窒素原子と一緒にあって、ピ  
 ロリジニル、ピペリジノ、モルフォリノ又は 4-N ( $R^{12}$ ) - ピペラジニル基を  
 形成し、ここで上記基は場合により  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ  
 、 $NR^{13}R^{14}$  又は  $CONR^{13}R^{14}$  で置換され;

$R^{11}$  が H;  $C_1 - C_3$  アルキルであって場合によりフェニルで置換されたもの  
 ; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_3$  アルキル; 又は  $C_1 - C_4$  アルカノイルであり;

$R^{12}$  が H;  $C_1 - C_6$  アルキル; ( $C_1 - C_3$  アルコキシ)  $C_2 - C_6$  アルキ  
 ル; (ヒドロキシ)  $C_2 - C_6$  アルキル; ( $R^{13}R^{14}N$ )  $C_2 - C_6$  アルキル;  
 ( $R^{13}R^{14}NOC$ )  $C_1 - C_6$  アルキル;  $CONR^{13}R^{14}$ ;  $CSNR^{13}R^{14}$ ; 又

は C (NH) NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>であり;そして

R<sup>13</sup>と R<sup>14</sup>が互いに独立して、H; C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル; (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシ) C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル;又は (ヒドロキシ) C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである。}により表される化合物又は医薬として許容されるその塩であることができる。

#### 【0025】

また、前記阻害剤は、シルデナフィル又は医薬として許容されるその塩であることができ、そしてその日用量は、10～100mgであることができる。

#### 【0026】

本発明における好適な cGMP PDE 5 阻害剤は、以下のものを含む:

EP-A-0463756 中に開示されたピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン; EP-A-0526004 中に開示されたピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン; 国際特許出願公開 WO 93/06104 中に開示されたピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン; 国際特許出願公開 WO 93/07149 中に開示された異性体ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン; 国際特許出願公開 WO 93/12095 中に開示されたキナゾリン-4-オン; 国際特許出願公開 WO 94/05661 中に開示されたピリド [3, 2-d] ピリジン-4-オン; 国際特許出願公開 WO 94/00453 中に開示されたピリン-6-オン; 国際特許出願公開 WO 98/49166 中に開示されたピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン; 国際特許出願公開 WO 99/54333 中に開示されたピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン; EP-A-0995751 中に開示されたピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-4-オン; 国際特許出願公開 WO 00/24745 中に開示されたピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オン; EP-A-0995750 中に開示されたピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-4-オン; 国際特許出願公開 WO 95/19978 中に開示されたヘキサヒドロピラジノ [2', 1':6, 1] ピリド [3, 4-d] インドール-1, 4-ジオン; EP-A-1092719 及び国際特許出願公開 WO 99/24433 中に開示されたイミダゾ [5, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-オン; 並びに国際特許出願公開 WO 93/07124 中に開示された2環式化合物。

**【0027】**

本発明において使用する好適な PDE5 阻害剤のさらなる例は、以下のものを含む：

国際特許出願公開 WO 01/27112 中に開示されたピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-7-オン；国際特許出願公開 WO 01/27113 中に開示されたピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-7-オン；EP-A-1092718 中に開示された化合物及び EP-A-102719 中に開示された化合物；EP-A-1241170 中に開示された 3 環式化合物；国際特許出願公開第 WO 02/074774 中に開示されたアルキル・スルホン化合物；国際特許出願公開 WO 02/072586 中に開示された化合物；国際特許出願公開 WO 02/079203 中に開示された化合物；並びに国際特許出願公開 WO 02/074312 中に開示された化合物。

**【0028】**

本発明における好ましい V 型ホスホジエステラーゼ阻害剤は、以下のものを含む：

**【0029】**

1-〔〔3-(6, 7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル〕スルホニル〕-4-メチルピペラジンとしても知られる 5-〔2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル〕-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-7-オン (sildenafil) (EP-A-0463756 を参照のこと)；

**【0030】**

5-(2-エトキシ-5-モルフォリノアセチルフェニル)-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-7-オン (EP-A-0526004 を参照のこと)；

**【0031】**

3-エチル-5-〔5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロポキシフェニル〕-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2, 6-ジ



ヒドロ-7H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-7-オン (WO98/49166を参照のこと) ;

**【0032】**

3-エチル-5-〔5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル〕-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-7-オン (WO99/54333を参照のこと) ;

**【0033】**

3-エチル-5-〔5-〔4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル〕-2-〔(1R)-2-メトキシ-1-メチルエチル〕オキシ〕ピリジン-3-イル〕-2-メチル-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-7-オンとしても知られる (+)-3-エチル-5-〔5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシ-1(R)-メチルエトキシ)ピリジン-3-イル〕-2-メチル-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-7-オン (WO99/54333を参照のこと) ;

**【0034】**

1-〔6-エトキシ-5-〔3-エチル-6, 7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-5-イル〕-3-ピリジルスルホニル〕-4-エチルピペラジンとしても知られる 5-〔2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル〕-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-7-オン (WO01/27113、実施例8を参照のこと) ;

**【0035】**

5-〔2-iso-ブトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル〕-3-エチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-7-オン (WO01/27113、実施例15を参照のこと) ;

**【0036】**

5-〔2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル〕-3-エチル-2-フェニル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ〔4,3-d〕ピリミジン-7-オン(WO01/27113、実施例6を参照のこと)；

**【0037】**

5-(5-アセチル-2-プロピル-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-イソプロピル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ〔4,3-d〕ピリミジン-7-オン(WO01/27112、実施例124を参照のこと)；

**【0038】**

5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ〔4,3-d〕ピリミジン-7-オン(WO01/27112、実施例132を参照のこと)；

**【0039】**

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピラジノ〔2',1':6,1〕ピリド〔3,4-b〕インドール-1,4-ジオン(tadalafil, IC-351, Cialis(商標))、すなわち、国際特許出願公開の実施例78と95、並びに実施例1,3,7及び8に記載の化合物；

**【0040】**

1-〔〔3-(3,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ〔5,1-f〕アズートリアジン-2-イル)-4-エトキシフェニル〕スルホニル〕-4-エチルピペラジンとしても知られる2-〔2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル〕-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ〔5,1-f〕〔1,2,4〕トリアジン-4-オン(vardenafil)、すなわち、国際特許出願公開WO99/24433の実施例20,19,337、及び336に記載の化合物。

**【0041】**

国際特許出願公開WO 93/07124の実施例11に記載の化合物 (E I S A I) ;

【0042】

Rotella D P, J. Med. Chem., 2000, 43, 1257中に記載の化合物3と化合物14 ;

【0043】

4-(4-クロロベンジル)アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキノゾリン ;  
並びに

7, 8-ジヒドロ-8-オキソ-6-[2-プロポキシフェニル]-1H-イミダゾ[4, 5-g]キノゾリン、及び1-[3-[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-8-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-6-イル]-4-プロポキシフェニル]カルボキシアミド。

【0044】

本発明において有用な他のタイプのcGMP PDE 5阻害剤は、以下のものを含む:

4-ブromo-5-(ピリジルメチルアミノ)-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-3(2H)ピリダジノン; 1-[4-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)アミノ]-6-クロロ-2-キノゾリニル]-4-ピペリジン-カルボン酸、モノナトリウム塩; (+)-cis-5, 6a, 7, 9, 9, 9a-ヘキサヒドロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-フェニルメチル-5-メチル-シクロペント-4, 5]イミダゾ[2, 1-b]プリン-4(3H)オン; フラズロシリン (f u r a z l o c i l l i n) ; cis-2-ヘキシル-5-メチル-3, 4, 5, 6a, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロシクロペント[4, 5]-イミダゾ[2, 1-b]プリン-4-オン; 3-アセチル-1-(2-シクロベンジル)-2-プロピルインドール-6-カルボキシレート; 3-アセチル-1-(2-クロロベンジル)-2-プロピルインドール-6-カルボキシレート; 4-ブromo-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-6-(3-(4-クロロフェニル)プロポキシ)-3-(2H)ピリダジノン; 1-メチル-5-(5-モルフォリノアセチル-2-n-プロポキシフェニル

) - 3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ(4, 3-d)ピリミジン-7-オン; 1-[4-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)アミノ]-6-クロロ-2-キナゾリニル]-4-ピペリジンカルボン酸、モノナトリウム塩; Pharmaprojects No. 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No. 5051 (Bayer); Pharmaprojects No. 5064 (Kyowa Hakko; W096/26940 を参照のこと); Pharmaprojects No. 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010及びE-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer); FR229934及びFR226807 (Fujisawa); 並びにSch-51866。

#### 【0045】

上記の及び本明細書中に記載した特許文献、及び特許出願公開の内容、特にそこに記載された一般式及び例示化合物を、全体として本明細書中に援用する。

#### 【0046】

いずれか個々の cGMP PDE 5 阻害剤の適合性は、文献記載の方法を使用してその効能及び選択性を評価し、続いて、標準的な製薬実務に従って、その毒性、吸収、代謝、薬物動態等を評価することにより容易に決定することができる。

#### 【0047】

好ましくは、cGMP PDE 5 阻害剤は、100ナノモル未満に、より好ましくは、50ナノモル未満に、さらに好ましくは、10ナノモル未満に、IC<sub>50</sub>を有する。

#### 【0048】

cGMP PDE 5 阻害剤についての IC<sub>50</sub>値は、確立された文献記載の方法を使用して、例えば、EP0463756-B1及びEP0526004-A1に記載されているようにして測定することができる。

#### 【0049】

好ましくは、本発明に使用する cGMP PDE 5 阻害剤は、PDE 5 酵素について選択性である。好ましくは、それらは、100より大きい、より好ましくは、300より大きい PDE 3 に対する PDE 5 の選択性比をもつ。より好ましくは、それらは、100より大きな、より好ましくは300より大きな、PDE

3 と P D E 4 の両者に対する選択性比をもつ。

【0050】

選択性比は、当業者により、容易に決定されうる。P D E 3 と P D E 4 酵素についての I C<sub>50</sub>値は、確立された文献記載の方法を使用して測定することができる。S.A. Ballard et al., Journal of Urology, 1998, vol. 159, pages 2164-2171を参照のこと。

【0051】

驚くべきことに、c G M P P D E 5 阻害剤、例えば、シルデナフィルは、全身的に、好ましくは、経口的に脊髄損傷患者における疼痛又は痙性を軽減するために使用することができる。

【0052】

c G M P P D E 5 阻害剤は、単独で投与することができるが、ヒト治療においては、一般に、意図した投与経路と標準的な製薬実務に従って選択される適当な賦形剤、希釈剤又は担体と混合されて投与されるであろう。

【0053】

例えば、c G M P P D E 5 阻害剤は、錠剤、カプセル、小卵、エリキシル、溶液又は懸濁液の形態で、経口、頬又は舌下投与することができ、これらは、即一、遅延一、改良一又は制御放出適用するために、芳香又は着色剤を含有してもよい。

【0054】

このような錠剤は、賦形剤、例えば、微晶質セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム及びグリシン；崩壊剤、例えば、澱粉（好ましくは、トウモロコシ、馬鈴薯又はタピオカ澱粉）、ナトリウム澱粉グリコレート、クロスカルメロースナトリウム及びある種の複合体シリケート；及び、造粒結合剤、例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、シュークロース、ゼラチン及びアカシアを含有することができる。さらに、滑剤、例えば、マグネシウムステアレート、ステアリン酸、グリセリルベヘネート及びタルクを含ませることができる。

## 【0055】

同様のタイプの固体組成物も、また、ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することができる。この場合の好ましい賦形剤としては、ラクトース、澱粉、セルロース、乳糖又は高分子量ポリエチレングリコール類が挙げられる。水性懸濁液及び／又はエリキシルについては、本発明の c G M P P D E 5 阻害剤は、種々の甘味剤又は芳香剤、着色物質又は染料と、乳化剤及び／又は懸濁剤と、希釈剤、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール及びグリセリンと、及び、それらの組合せと組合せることができる。

## 【0056】

c G M P P D E 5 阻害剤は、また、非経口、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内又は皮下投与することもでき、又は、それらは、輸注技術によって投与することもできる。このような非経口投与については、それらは、他の物質、例えば、溶液を血液と等張にするのに十分な塩類又はグルコースを含有することのできる滅菌水溶液の形態で最もよく使用される。水溶液は、必要な場合、適当に（好ましくは、pH3～9に）緩衝する必要がある。滅菌条件下での適当な非経口配合物の調製は、当業者周知の標準的な製薬技術によって容易に達成される。

## 【0057】

このような配合物における c G M P P D E 5 阻害剤の用量決定は、その効能に依存するであろうが、1日3回までの投与については、1～500mgの範囲内であることが期待される。ヒト患者に対する経口及び非経口投与については、c G M P P D E 5 の日用量レベルは、通常、5～500mg（1回又は分割投与で）であろう。シルデナフィル（s i l d e n a f i l）の場合には、好ましい用量は、1日3回まで投与することのできる10～100mgの範囲内である。しかしながら、実際の用量は、処方する医師によって決められる通りであろうし、患者の年齢及び体重並びに症状の重度に依存するであろう。

## 【0058】

かくして、例えば、c G M P P D E 5 阻害剤の錠剤又はカプセルは、必要に応じて、一度に1個又は2個以上の投与のために、活性化合物の5～250mg（例えば、10～100mg）を含有することができる。とにかく、医師が個々の患

者に最も適するであろう実際の用量を決定し、それは、個々の患者の年齢、体重及び応答により変化するであろう。上記用量決定は、平均的な場合の例である。当然のことながら、より高いか又はより低い用量範囲がメリットがある個々の例も存在するであろうし、このような場合も本発明の範囲内にある。

#### 【0059】

c G M P P D E 5 阻害剤は、また、鼻腔内または吸入によって投与することができ、乾燥粉末インハラー (i n h a l e r) 又はエアロゾル噴霧供与の形で、加圧容器、ポンプ、噴霧器又はネブライザー (n e b u l i s e r) から、適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヒドロフルオロアルカン、例えば、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素又は他の適当なガスの使用により供給するのが便利である。加圧したエアロゾルの場合、投薬単位は、計量された量を供給するためのバルブを設けることにより決定することができる。加圧容器、ポンプ、噴霧器又はネブライザーは、例えば、溶剤としてのエタノールと噴霧剤との混合物を使用して、c G M P P D E 5 阻害剤の溶液又は懸濁液を含有することができ、これは、さらに、滑剤、例えば、ソルビタントリオレエートを含有することができる。インハラー又はインスフレーター (i n s u f f l a t o r) に使用されるカプセル及びカートリッジ (例えば、ゼラチン製) は、c G M P P D E 5 阻害剤及び適当な粉末基材、例えば、ラクトース又は澱粉の粉末混合物を含有するように配合することができる。

#### 【0060】

エアロゾル又は乾燥粉末配合物は、好ましくは、各計量された用量又は“パフ (p u f f)” が患者に供給するための c G M P P D E 5 阻害剤の1~50mgを含有するように決められる。

#### 【0061】

エアロゾルでの全体としての日用量は、1~50mgの範囲内であろうが、これは、1回投与、又は、さらに通常は、1日を通して分割した投与で投与することができる。

## 【0062】

これとは別に、c GMP PDE 5 阻害剤は、座剤又はベッサリーの形で投与することができる。c GMP PDE 5 阻害剤は、ゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏又はパウダーの形で局所的に適用することができる。c GMP PDE 5 阻害剤は、また、例えば、スキンパッチ (s k i n p a t c h) の使用によって、皮膚又は経皮投与することもできる。

## 【0063】

皮膚に対して局所適用するには、c GMP PDE 5 阻害剤は、例えば、以下の1種以上：鉱油、液体パラフィン、白色パラフィン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン配合物、乳化ワックス及び水との混合物に懸濁又は溶解させた阻害剤を含有する適当な軟膏として配合することができる。これとは別に、これらは、例えば、以下の1種以上：鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリエチレングリコール、液体パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水との混合物に懸濁させるか又は溶解させた適当なローション又はクリームとして配合することができる。

## 【0064】

c GMP PDE 5 阻害剤は、また、シクロデキストリンと組合せて使用することもできる。シクロデキストリンは、薬剤分子と包接及び非結合複合体を形成することが公知である。薬剤-シクロデキストリン複合体の形成は、溶解性、溶解速度、生物利用能及び／又は薬剤分子の安定性を改良することができる。薬剤-シクロデキストリン複合体は、概して、大部分の剤形及び投与経路について有用である。薬剤と直接複合体化する代わりに、シクロデキストリンは、補助添加剤、例えば、担体、希釈剤又は可溶化剤として使用することもできる。 $\alpha$ -、 $\beta$ -及び $\gamma$ -シクロデキストリンが最も一般的に使用され、適当な例は、WO-A-91/11172、WO-A-94/02518及びWO-A-98/55148に記載されている。

## 【0065】

一般に、ヒトにおいては、c GMP PDE 5 阻害剤の経口投与が好ましい経



路であり、最も好都合である。受容者が飲み込み障害に苦しまか又は経口投与後の薬剤吸収の障害に苦しま状況においては、薬剤は、非経口、舌下又は頬投与することができる。

#### 【0066】

c GMP PDE 5 阻害剤は、また、その他の活性剤と組合せて投与することもできる。好ましい薬剤としては、心房性のナトリウム排泄増加性因子、（心房性のナトリウム排泄ペプチドとしても知られている）の作用を変調させる化合物、例えば、中性のエンドペプチダーゼの阻害剤；アンギオテンシンー転化酵素を阻害する化合物、例えば、エナラプリル；及び、アンギオテンシンー転化酵素及び中性エンドペプチダーゼの組み合わせ阻害剤、例えば、オマパトリラット；アンギオテンシンレセプターアンタゴニスト、例えば、ロザルタン；NOーシンターゼのための基質、すなわち、Lーアルギニン；カルシウムチャンネルブロッカー、例えば、アムロジピン；エンドセリンレセプターのアンタゴニスト及びエンドセリンー転化酵素の阻害剤；コレステロール低下剤、例えば、スタチン及びフィブレート；抗血小板物質及び抗トロンビン剤、例えば、t P A、u P A、ワルファリン、ヒルジン及びその他のトロンビン阻害剤、ヘパリン、トロンボプラスチン活性化因子阻害剤；インスリン感応化剤、例えば、レズリン；及び、低血糖症剤、例えば、グリピジド；Lードーパ及びカルビドーパ；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネジピル又はステロイダル；COX 2 阻害剤；プレガバレン；ガバペンテン；三環式抗うつ剤、例えば、アミトリプチリン；非ステロイダル抗炎症剤；及び、アンギオテンシンー転化酵素（ACE）阻害剤、例えば、キナプリルが挙げられる。さらに好ましい薬剤は、アンギオテンシンー転化酵素を阻害する化合物；アンギオテンシンレセプターアンタゴニスト；エンドセリンレセプターのNOーシンターゼアンタゴニスト用の基質；及び、エンドセリンー転化酵素の阻害剤；コレステロール低下剤；及び、インスリン感応化剤、並びに、低血糖症剤である。特に、インスリン感応化剤及び低血糖症剤。

#### 【0067】

本明細書において、軽減というときは、治療、一時的軽減及び予防のための処置を含むことを理解するべきである。

## 【0068】

本明細書において、脊髄損傷患者というとき、ヒトに限定されず、哺乳動物一般を広く包含すると理解すべきである。

## 【0069】

## 【実施例】

以下の配合例は、例示するためだけのものであり、本発明の範囲を何ら制限する意図はない。

実施例

性機能障害及び身体疼痛を有している年齢30～73歳の3名の男性患者に対して、クエン酸シルデナフィルを経口投与した。

## 【0070】

対象患者：

## 【0071】

患者1：男性37歳、第7胸髄損傷・完全対麻痺。下肢・上肢シビレ感と疼痛を常時合併している。勃起不全有り。日常生活動作は車椅子生活である。

## 【0072】

患者2：男性73歳、第12胸髄損傷・完全対麻痺。下肢の疼痛を常時合併している。勃起障害あり。日常生活動作は車椅子生活。

## 【0073】

患者3：男性30歳、第6頸髄損傷・不全四肢麻痺。四肢の疼痛又は痙性を常時合併している。勃起障害あり。日常生活動作は車椅子生活。

## 【0074】

投与条件：

上記患者1～3は、バイアグラ（商標）錠50mg1錠を疼痛又は痙性時に頓服服用した。

## 【0075】

効果・副作用・使用頻度等の臨床結果：

## 【0076】

患者1：内服後30分より、上肢・下肢の疼痛又は痙性が軽減し始め、1時間

後に約 50%まで軽減し、以後、半日ほど疼痛又は痙性軽減効果が持続した。勃起改善があった。副作用として、身体の軽度熱感を認めるも、2～3時間で消失した。使用頻度は、疼痛又は痙性の強い日のみに使用し、月 3～4 回程であった。

【0077】

患者 2：内服後 1 時間程で、疼痛又は痙性軽減効果が現れ、以後、約 1 日は、自制内の疼痛又は痙性軽減効果を得た。勃起改善効果はなかった。したがって、本剤を疼痛又は痙性対処にのみ頓服使用した。副作用は認められなかった。使用頻度は、疼痛又は痙性の強い日のみに使用し、月 2～3 回程であった。

【0078】

患者 3：内服後 45 分から、疼痛又は痙性軽減効果が現れ、以後、5～6 時間疼痛又は痙性軽減効果が持続した。勃起改善があった。副作用は認められなかった。使用頻度は、疼痛又は痙性の強い日又は性交時に使用し、月 2～3 回程であった。

【0079】

以下の表 1 に、クエン酸シルデナフィルの、脊髄損傷患者における疼痛又は痙性軽減効果を要約する：

【0080】

【表 1】

表 1: クエン酸シルデナフィルの脊髄損傷患者における疼痛又は痙性軽減効果

| 症例   | 脊髄損傷       | 年齢  | 投与量  | 効果発現<br>時機 | 疼痛又は痙性<br>軽減効果   | 効果の<br>持続 | 副作用                  | 勃起改善 |
|------|------------|-----|------|------------|------------------|-----------|----------------------|------|
| 患者 1 | Th7・完全対麻痺  | 37歳 | 50mg | 30分から      | 約50%疼痛又は<br>痙性軽減 | 半日間       | 軽度熱感あり<br>(2~3時間で消失) | あり   |
| 患者 2 | Th12・完全対麻痺 | 73歳 | 50mg | 1時間から      | 約30%疼痛又は<br>痙性軽減 | 約1日間      | なし                   | なし   |
| 患者 3 | C6・不全四肢麻痺  | 30歳 | 50mg | 45分から      | 約20%疼痛又は<br>痙性軽減 | 5~6時間     | なし                   | あり   |

【0081】

【発明の効果】

上記臨床結果から明らかなように、クエン酸シルデナフィルの 5 0 mg 投与により、投与後 3 0 分～1 時間で、約 2 0 ～5 0 % 程度の疼痛又は痙性軽減が見られ、この効果が 5 ～6 時間～約 1 日間持続することが分かる。疼痛又は痙性を伴う脊髄損傷患者の約 1 / 3 ～1 / 4 において、疼痛又は痙性軽減効果が得られるであろう。また、上記患者 1 ～3 においては、本剤以外の鎮痛剤（ロキソニン・ボルタレンなど）では、疼痛又は痙性軽減効果が得ることができなかつたので、本剤は、適切な使用により、勃起能回復以外にも、下肢疼痛又は痙性軽減・常用鎮痛剤の減量目的にも有用な用途をもつことが期待できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 脊髄損傷患者における新規疼痛又は痙性軽減用医薬組成物の提供。

【解決手段】 本発明は、c G M P P D E 5 阻害剤を脊髄損傷患者に投与することを含む、上記患者において疼痛又は痙性を軽減する方法、有効量の上記阻害剤を含む、脊髄損傷患者における疼痛又は痙性軽減用医薬組成物、及び上記医薬組成物の製造における上記阻害剤の使用に関する。

【選択図】 なし

特願 2003-053884

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000204343]

1. 変更年月日 1990年 8月10日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都新宿区西新宿2丁目1番1号  
氏 名 ファイザー製薬株式会社
2. 変更年月日 2003年 6月19日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 東京都渋谷区代々木3丁目22番7号 新宿文化クイントビル  
氏 名 ファイザー製薬株式会社
3. 変更年月日 2003年 8月 4日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 東京都渋谷区代々木3丁目22番7号 新宿文化クイントビル  
氏 名 ファイザー株式会社

特願 2 0 0 3 - 0 5 3 8 8 4

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[ 5 0 3 0 8 1 2 9 8 ]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 2 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都府中市朝日町 1 - 3 - 2 1

氏 名

高坂 哲